

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
24. Dezember 2003 (24.12.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 03/106480 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **C07K 5/00** (81) Bestimmungsstaaten (*national*): AB, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP03/06078

(22) Internationales Anmeldedatum:  
10. Juni 2003 (10.06.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
102 26 921.1 17. Juni 2002 (17.06.2002) DE

(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US*): **BAYER HEALTHCARE AG [DE/DE]**; 51368 Leverkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): **LAMPE, Thomas** [DE/DE]; Karolingerstr. 93, 40223 Düsseldorf (DE). **ADELT, Isabelle** [FR/DE]; Am Botanischen Garten 5, 40225 Düsseldorf (DE). **BEYER, Dieter** [DE/DE]; Ottostr. 27, 42289 Wuppertal (DE). **BRUNNER, Nina** [DE/DE]; Steinhausenstr.19, 45147 Essen (DE). **ENDER-MANN, Rainer** [DE/DE]; In den Birken 152a, 42113 Wuppertal (DE). **EHLERT, Kerstin** [DE/DE]; Pahlkestr. 5, 42115 Wuppertal (DE). **KROLL, Hein-Peter** [DE/DE]; Pahlkestr. 96, 42115 Wuppertal (DE). **VON NUSSBAUM, Franz** [DE/DE]; Neusser Str. 89, 50670 Köln (DE). **RADDATZ, Siegfried** [DE/DE]; Jakob-Böhme-Str. 21, 51065 Köln (DE). **RUDOLPH, Joachim** [DE/US]; 308 North River Street, Guilford, CT 06437 (US). **SCHIFFER, Guido** [DE/DE]; Neuer Triebel 91, 42111 Wuppertal (DE). **SCHUMACHER, Andreas** [DE/DE]; Am Neubrunnen 15, 79588 Efringen-Kirchen (DE). **CANCHO-GRANDE, Yolanda** [ES/DE]; Lindenstr. 28, 40723 Hilden (DE). **MICHELS, Martin** [DE/DE]; Nibelungenstr. 65, 42653 Solingen (DE). **WEIGAND, Stefan** [DE/DE]; Rückertweg 35, 42115 Wuppertal (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: **BAYER HEALTHCARE AG**; Law and Patents, Patents and Licensing, 51368 Leverkusen (DE).

A1

**WO 03/106480**

(54) Title: ANTIBACTERIAL AMIDE MACROCYCLES

(54) Bezeichnung: ANTIBAKTERIELLE AMID-MAKROZYKLEN

(57) Abstract: The invention relates to antibacterial amide macrocycles, to methods for the production thereof, and to the use of the same for producing pharmaceuticals for the treatment and/or prophylaxis of illness, especially bacterial infections.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft antibakterielle Amid-Makrozyklen und Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, insbesondere von bakteriellen Infektionen.

Erklärung gemäß Regel 4.17:

— *hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die folgenden Bestimmungsstaaten AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).*

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht  
— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

Antibakterielle Amid-Makrozyklen

Die Erfindung betrifft antibakterielle Amid-Makrozyklen und Verfahren zu ihrer  
5 Herstellung sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, insbesondere von bakteriellen Infektionen.

In US 3,452,136, Dissertation R. U. Meyer, Universität Stuttgart, Deutschland 1991,  
10 Dissertation V. Leitenberger, Universität Stuttgart, Deutschland 1991, Synthesis (1992), (10), 1025-30, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 (1992), (1), 123-30, J. Chem. Soc., Chem. Commun. (1991), (10), 744, Synthesis (1991), (5), 409-13, J. Chem. Soc., Chem. Commun. (1991), (5), 275-7, J. Antibiot. (1985), 38(11), 1462-8, J. Antibiot. (1985), 38(11), 1453-61, wird der Naturstoff Biphenomycin B als  
15 antibakteriell wirksam beschrieben. Die Struktur von Biphenomycin B entspricht nachfolgender Formel (I), wobei R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup> gleich Wasserstoff sind, R<sup>3</sup> gleich 3-Amino-2-hydroxy-prop-1-yl ist und C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> durch Carboxyl (COOH) ersetzt ist. Teilschritte der Synthese von Biphenomycin B werden in Synlett (2003), 4, 522-525 beschrieben.

20 Chirality (1995), 7(4), 181-92, J. Antibiot. (1991), 44(6), 674-7, J. Am. Chem. Soc. (1989), 111(19), 7323-7, J. Am. Chem. Soc. (1989), 111(19), 7328-33, J. Org. Chem. (1987), 52(24), 5435-7, Anal. Biochem. (1987), 165(1), 108-13, J. Org. Chem. (1985), 50(8), 1341-2, J. Antibiot. (1993), 46(3), C-2, J. Antibiot. (1993), 46(1), 25 135-40, Synthesis (1992), (12), 1248-54, Appl. Environ. Microbiol. (1992), 58(12), 3879-8, J. Chem. Soc., Chem. Commun. (1992), (13), 951-3 beschreiben einen strukturell verwandten Naturstoff, Biphenomycin A, der am Makrozyklus eine weitere Substitution mit einer Hydroxygruppe aufweist.

30 Die Naturstoffe entsprechen hinsichtlich ihrer Eigenschaften nicht den Anforderungen, die an antibakterielle Arzneimittel gestellt werden. Auf dem Markt sind zwar

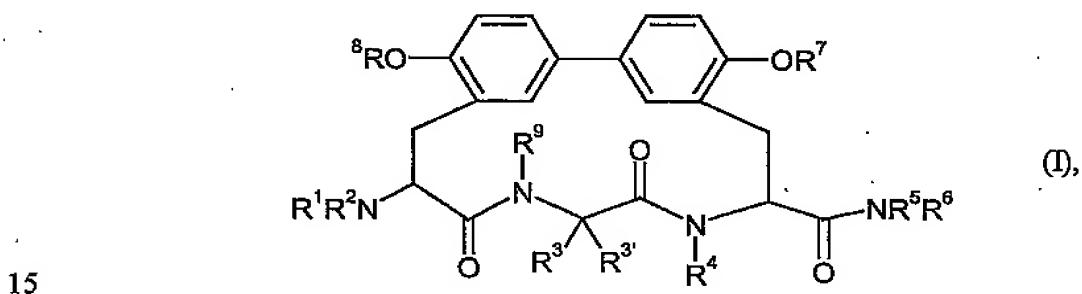
- 2 -

strukturell andersartige antibakteriell wirkende Mittel vorhanden, es kann aber regelmäßig zu einer Resistenzentwicklung kommen. Neue Mittel für eine gute und wirksamere Therapie sind daher wünschenswert.

- 5 Eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, neue und alternative Verbindungen mit gleicher oder verbesserter antibakterieller Wirkung zur Behandlung von bakteriellen Erkrankungen bei Menschen und Tieren zur Verfügung zu stellen.

Überraschenderweise wurde gefunden, dass Derivate dieser Naturstoffe, worin die  
10 Carboxylgruppe des Naturstoffs gegen eine Amidgruppe ausgetauscht wird, antibakteriell wirksam sind.

Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der Formel



worin

R<sup>1</sup> gleich Wasserstoff, Alkyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocycl, Alkylcarbonyl,  
20 Arylcarbonyl, Heterocyclcarbonyl, Heteroarylcarbonyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Dialkylaminocarbonyl, Alkylsulfonyl, Arylsulfonyl, Heterocyclsulfonyl, Heteroarylsulfonyl oder ein carbonylgebundener Aminosäurerest ist,

25 wobei R<sup>1</sup> außer Wasserstoff substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten R<sup>1-1</sup>, wobei die Substituenten R<sup>1-1</sup> unabhängig voneinander

- 3 -

ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Alkyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, Cyano, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl, Hydroxy, Alkoxy und Carboxyl,

5        R<sup>2</sup>      gleich Wasserstoff oder Alkyl ist,

wobei R<sup>2</sup> außer Wasserstoff substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten R<sup>2-1</sup>, wobei die Substituenten R<sup>2-1</sup> unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Amino, 10 Alkylamino und Dialkylamino,

oder

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Heterocyclus bilden, der substituiert sein kann mit 0, 1 oder 2 Substituenten R<sup>1-2</sup>, wobei die Substituenten R<sup>1-2</sup> unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Trifluormethyl, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl, Hydroxy, Alkoxy, Carboxyl, Alkoxycarbonyl und Aminocarbonyl,

20        R<sup>3</sup>      gleich Wasserstoff, Alkyl oder die Seitengruppe einer Aminosäure ist, worin Alkyl substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten R<sup>3-1</sup>, wobei die Substituenten R<sup>3-1</sup> unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Trifluormethyl, Nitro, Amino, Alkylamino, 25 Dialkylamino, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl, Hydroxy, Alkoxy, Carboxyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Dialkylaminocarbonyl, Guanidino und Amidino,

30        worin Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl und Heterocyclyl substituiert sein können mit 0, 1 oder 2 Substituenten R<sup>3-2</sup>, wobei die Substituenten R<sup>3-2</sup> unabhängig

voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Alkyl, Trifluormethyl und Amino,

und worin freie Aminogruppen in der Seitengruppe der Aminosäure mit  
5 Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocycl, Alkylcarbonyl, Arylcarbonyl, Heteroarylcarbonyl, Heterocyclcarbonyl, Alkoxy-carbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Dialkylamino-carbonyl, Arylaminocarbonyl, Alkylsulfonyl, Arylsulfonyl, Heterocycl-sulfonyl oder Heteroaryl sulfonyl substituiert sein können,

10

R<sup>3</sup> gleich Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl ist,

R<sup>4</sup> gleich Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl ist,

15

R<sup>5</sup> gleich Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocycl oder ein amingebundener Aminosäurerest ist,

20

wobei R<sup>5</sup> substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten R<sup>5-1</sup>, wobei die Substituenten R<sup>5-1</sup> unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Alkyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, Cyano, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocycl, Hydroxy, Alkoxy, Carboxyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Dialkylaminocarbonyl, Aminosulfonyl, Alkylaminosulfonyl, Dialkylaminosulfonyl, Arylaminosulfonyl, Heterocycl-aminosulfonyl, Heteroarylaminosulfonyl, Aminocarbonylamino, Hydroxycarbonylamino und Alkoxycarbonylamino,

25

30

worin Alkyl, Alkylamino, Dialkylamino, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl und Heterocycl substituiert sein können mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten R<sup>5-2</sup>, wobei die Substituenten R<sup>5-2</sup> unabhängig

- 5 -

voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Carboxyl und Aminocarbonyl,

R<sup>6</sup> gleich Wasserstoff, Alkyl oder Cycloalkyl ist,

5

oder

R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Heterocyclus bilden, der substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten R<sup>5-6</sup>, wobei die Substituenten R<sup>5-6</sup> unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Alkyl, Trifluormethyl, Nitro, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Cycloalkyl, Aryl, halogeniertes Aryl, Heteroaryl, Heterocycl, Hydroxy, Alkoxy, Carboxyl, Alkylcarbonyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl und Dialkylaminocarbonyl,

15

R<sup>7</sup> gleich Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Alkylcarbonyl oder C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl ist,

20

R<sup>8</sup> gleich Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl ist und

R<sup>9</sup> gleich Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl ist,

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

25

Erfindungsgemäße Verbindungen sind die Verbindungen der Formel (I) und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze, die von Formel (I) umfassten Verbindungen der nachfolgend genannten Formel (I') und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze sowie die von Formel (I) und/oder (I') umfassten, nachfolgend als Ausführungsbeispiel(e) genannten Verbindungen und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze, soweit es sich bei den von Formel (I) und/oder (I') umfassten, nachfolgend genannten Verbindungen nicht bereits um Salze, Solvate und Solvate der Salze handelt.

30

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Abhängigkeit von ihrer Struktur in stereoisomeren Formen (Enantiomere, Diastereomere) existieren. Die Erfindung betrifft deshalb die Enantiomeren oder Diastereomeren und ihre jeweiligen Mischungen. Aus solchen Mischungen von Enantiomeren und/oder Diastereomeren 5 lassen sich durch bekannte Verfahren wie Chromatographie an chiraler Phase oder Kristallisation mit chiralen Aminen oder chiralen Säuren die stereoisomer einheitlichen Bestandteile in bekannter Weise isolieren.

Die Erfindung betrifft in Abhängigkeit von der Struktur der Verbindungen auch 10 Tautomere der Verbindungen.

Als Salze sind im Rahmen der Erfindung physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt.

15 Physiologisch unbedenkliche Salze der Verbindungen (I) umfassen Säureadditionssalze von Mineralsäuren, Carbonsäuren und Sulfonsäuren, z.B. Salze der Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Trifluoressigsäure und Benzoësäure.  
20

Physiologisch unbedenkliche Salze der Verbindungen (I) umfassen auch Salze üblicher Basen, wie beispielhaft und vorzugsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- und Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- und Magnesiumsalze) und Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen mit 1 bis 16 C-Atomen, wie beispielhaft und vorzugsweise Ethylamin, Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Monoethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dihydroabietylamin, Arginin, Lysin, Ethylendiamin und Methylpiperidin.  
25  
30

Als Solvate werden im Rahmen der Erfindung solche Formen der Verbindungen bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Koordination mit Lösungsmittelmolekülen einen Komplex bilden. Hydrate sind eine spezielle Form der Solvate, bei denen die Koordination mit Wasser erfolgt.

5

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten, soweit nicht anders spezifiziert, die folgende Bedeutung:

10       Alkyl sowie die Alkylteile in Substituenten wie Alkoxy, Mono- und Dialkylamino, Alkylsulfonyl umfassen lineares und verzweigtes Alkyl, z.B. C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-, insbesondere C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>- und C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl.

15       C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl umfasst Methyl, Ethyl, n- und i-Propyl, n-, i-, sek.- und *tert.*-Butyl, n-Pentyl, Isopentyl, Neopentyl, Hexyl,

15

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl umfasst Methyl, Ethyl, n- und i-Propyl, n-, i-, sek.- und *tert.*-Butyl,

20       Alkylcarbonyl steht im Rahmen der Erfindung vorzugsweise für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methylcarbonyl, Ethylcarbonyl, n-Propylcarbonyl, Isopropylcarbonyl und t-Butylcarbonyl.

25       Alkenyl umfasst lineares und verzweigtes C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-, insbesondere C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>- und C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Alkenyl, wie z.B. Vinyl, Allyl, Prop-1-en-1-yl, Isopropenyl, But-1-enyl, But-2-enyl, Buta-1.2-dienyl, Buta-1.3-dienyl.

Alkinyl umfasst lineares und verzweigtes C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-, insbesondere C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>- und C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Alkinyl, wie z.B. Ethinyl, Propargyl (2-Propinyl), 1-Propinyl, But-1-ynyl, But-2-ynyl.

30       Cycloalkyl umfasst polycyclische gesättigte Kohlenwasserstoffreste mit bis zu 14 Kohlenstoffatomen, nämlich monocyclisches C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-, vorzugsweise C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl,

- 8 -

insbesondere C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl wie z.B. Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, Cyclononyl, und polycyclisches Alkyl, d.h. vorzugsweise bicyclisches und tricyclisches, gegebenenfalls spirocyclisches C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>-Alkyl, wie z.B. Bicyclo[2.2.1]-hept-1-yl, Bicyclo[2.2.1]-hept-2-yl, Bicyclo[2.2.1]-hept-7-yl, Bicyclo[2.2.2]-oct-2-yl, Bicyclo[3.2.1]-oct-2-yl, Bicyclo[3.2.2]-non-2-yl und Adamantyl.

Aryl steht im Rahmen der Erfindung für einen aromatischen Rest mit vorzugsweise 6 bis 10 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Arylreste sind Phenyl und Naphthyl.

10

Alkoxy steht im Rahmen der Erfindung vorzugsweise für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest insbesondere mit 1 bis 6, 1 bis 4 bzw. 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxyrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, t-Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexaoxy.

15

Alkoxycarbonyl steht im Rahmen der Erfindung vorzugsweise für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, der über eine Carbonylgruppe verknüpft ist. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxycarbonylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, n-Propoxycarbonyl, Isopropoxy-carbonyl und t-Butoxycarbonyl.

20

Monoalkylamino (Alkylamino) steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit einem geradkettigen oder verzweigten Alkylsubstituenten, der vorzugsweise 1 bis 6, 1 bis 4 bzw. 1 oder 2 Kohlenstoffatome aufweist. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Monoalkylamino-Rest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methylamino, Ethylamino, n-Propylamino, Isopropylamino, t-Butylamino, n-Pentylamino und n-Hexylamino.

25  
30

- 9 -

- 5 Dialkylamino steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit zwei gleichen oder verschiedenen geradkettigen oder verzweigten Alkylsubstituenten, die vorzugsweise jeweils 1 bis 6, 1 bis 4 bzw. 1 oder 2 Kohlenstoffatome aufweisen. Bevorzugt sind geradkettige oder verzweigte Dialkylamino-Reste mit jeweils 1, 2, 3 oder 4 Kohlenstoffatomen pro Alkylsubstituent. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: *N,N*-Dimethylamino, *N,N*-Diethylamino, *N*-Ethyl-*N*-methylamino, *N*-Methyl-*N*-n-propylamino, *N*-Isopropyl-*N*-n-propylamino, *N*-t-Butyl-*N*-methylamino, *N*-Ethyl-*N*-n-pentylamino und *N*-n-Hexyl-*N*-methylamino.
- 10 Monoalkylaminocarbonyl (Akylaminoacarbonyl) oder Dialkylaminocarbonyl steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe, die über eine Carbonylgruppe verknüpft ist und die einen geradkettigen oder verzweigten bzw. zwei gleiche oder verschiedene geradkettige oder verzweigte Alkylsubstituenten mit vorzugsweise jeweils 1 bis 4 bzw. 1 oder 2 Kohlenstoffatomen aufweist. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methylaminocarbonyl, Ethylaminocarbonyl, Isopropylaminocarbonyl, t-Butylaminocarbonyl, *N,N*-Dimethylaminocarbonyl, *N,N*-Diethylaminocarbonyl, *N*-Ethyl-*N*-methylaminocarbonyl und *N*-t-Butyl-*N*-methylaminocarbonyl.
- 15 Arylaminocarbonyl steht im Rahmen der Erfindung für einen aromatischen Rest mit vorzugsweise 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, der über eine Aminocarbonyl-Gruppe verknüpft ist. Bevorzugte Reste sind Phenylaminocarbonyl und Naphthylaminocarbonyl.
- 20 Alkylcarbonylamino (Acylamino) steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit einem geradkettigen oder verzweigten Alkanoylsubstituenten, der vorzugsweise 1 bis 6, 1 bis 4 bzw. 1 oder 2 Kohlenstoffatome aufweist und über die Carbonylgruppe verknüpft ist. Bevorzugt ist ein Monoacylamino-Rest mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Formamido, Acetamido, Propionamido, n-Butyramido und Pivaloylamido.

5       Alkoxycarbonylamino steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit einem geradkettigen oder verzweigten Alkoxycarbonylsubstituenten, der vorzugsweise im Alkoxyrest 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweist und über die Carbonylgruppe verknüpft ist. Bevorzugt ist ein Alkoxycarbonylamino-Rest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methoxycarbonylamino, Ethoxycarbonylamino, n-Propoxycarbonylamino und t-Butoxycarbonylamino.

10      Heterocyclyl (Heterocyclus) steht für einen mono- oder polycyclischen, heterocyclischen Rest mit 4 bis 10 Ringatomen und bis zu 3, vorzugsweise 1 Heteroatomen bzw. Heterogruppen aus der Reihe N, O, S, SO, SO<sub>2</sub>. 4- bis 8-gliedriges, insbesondere 5- bis 6-gliedriges Heterocyclyl ist bevorzugt. Mono- oder bicyclisches Heterocyclyl ist bevorzugt. Besonders bevorzugt ist monocyclisches Heterocyclyl. Als Heteroatome sind N und O bevorzugt. Die Heterocyclyl-Reste können gesättigt oder teilweise ungesättigt sein. Gesättigte Heterocyclyl-Reste sind bevorzugt. Die Heterocyclylreste können über ein Kohlenstoffatom oder ein Heteroatom gebunden sein. Besonders bevorzugt sind 5- bis 6-gliedrige, monocyclische gesättigte Heterocyclylreste mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe O, N und S. Beispielsweise und vorzugsweise seien genannt: Oxetan-3-yl, Pyrrolidin-2-yl, Pyrrolidin-3-yl, Pyrrolinyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydrothienyl, Pyranyl, Piperidin-1-yl, Piperidin-2-yl, Piperidin-3-yl, Piperidin-4-yl, Thiopyranyl, Morpholin-1-yl, Morpholin-2-yl, Morpholin-3-yl, Perhydroazepinyl, Piperazin-1-yl, Piperazin-2-yl. Ein Stickstoff-Heterocyclylring ist dabei ein Heterocyclus, der als Heteroatome nur Stickstoffatome aufweist.

25      Heteraryl steht für einen aromatischen, mono- oder bicyclischen Rest mit 5 bis 10 Ringatomen und bis zu 5 Heteroatomen aus der Reihe S, O und/oder N. Bevorzugt sind 5- bis 6-gliedrige Heteraryle mit bis zu 4 Heteroatomen. Der Heterarylrest kann über ein Kohlenstoff- oder Heteroatom gebunden sein. Beispielsweise und vorzugsweise seien genannt: Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Indolyl, Indazolyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Chinolinyl, Isochinolinyl.

Carbonyl steht für eine  $-C(O)$ -Gruppe. Dementsprechend sind Arylcarbonyl, Heterocyclcarbonyl und Heteroarylcarbonyl an der Carbonylgruppe mit den entsprechenden Resten substituiert, d.h. Aryl, Heterocycl etc.

5    Sulfonyl steht für eine  $-S(O)_2$ -Gruppe. Dementsprechend sind Alkylsulfonyl, Arylsulfonyl, Heterocyclsulfonyl und Heteroarylsulfonyl an der Sulfonylgruppe mit den entsprechenden Resten substituiert, d.h. Alkyl, Aryl etc.

10    Aminosulfonyl steht für eine  $-S(O)_2NH_2$ -Gruppe. Dementsprechend sind Alkylaminosulfonyl, Dialkylaminosulfonyl, Arylaminosulfonyl, Heterocyclaminosulfonyl und Heteroarylaminosulfonyl an der Aminogruppe mit den entsprechenden Resten substituiert, d.h. Alkyl, Aryl etc.

15    Halogen schließt im Rahmen der Erfindung Fluor, Chlor, Brom und Iod ein. Bevorzugt sind Fluor oder Chlor.

Unter der Seitengruppe einer Aminosäure wird im Rahmen der Erfindung derjenige organische Rest eines  $\alpha$ -Aminosäuremoleküls verstanden, der an das  $\alpha$ -Kohlenstoffatom der Aminosäure gebunden ist. Bevorzugt sind dabei die Reste natürlich vorkommender  $\alpha$ -Aminosäuren in der L- oder in der D-Konfiguration, insbesondere natürlich vorkommende  $\alpha$ -Aminosäuren in der natürlichen L-Konfiguration.

Hierzu zählen beispielsweise Wasserstoff (Glycin), Methyl (Alanin), Prop-2-yl (Valin), 2-Methyl-prop-1-yl (Leucin), 1-Methyl-prop-1-yl (Isoleucin), eine (3-Indolyl)-methylgruppe (Tryptophan), eine Benzylgruppe (Phenylalanin), eine Methylthioethylgruppe (Methionin), Hydroxymethyl (Serin), p-Hydroxybenzyl (Tyrosin), 1-Hydroxy-eth-1-yl (Threonin), Mercaptomethyl (Cystein), Carbamoylmethyl (Asparagin), Carbamoylethyl (Glutamin), Carboxymethyl (Asparaginsäure), Carboxyethyl (Glutaminsäure), 4-Aminobut-1-yl (Lysin), 3-Guanidinoprop-1-yl (Arginin), Imidazol-4-ylmethyl (Histidin), 3-Ureidoprop-1-yl (Citrullin),

Mercaptoethyl (Homocystein), Hydroxyethyl (Homoserin), 4-Amino-3-hydroxybut-1-yl (Hydroxylysin), 3-Amino-prop-1-yl (Ornithin), 2-Hydroxy-3-amino-prop-1-yl (Hydroxyornithin).

5       Carbonylgebundener Aminosäurerest steht für einen Aminosäurerest, der über die Carbonylgruppe der Aminosäure-Säurefunktion gebunden ist. Bevorzugt sind dabei  $\alpha$ -Aminosäuren in der L- oder in der D-Konfiguration, insbesondere natürlich vorkommende  $\alpha$ -Aminosäuren in der natürlichen L-Konfiguration, z.B. Glycin, L-Alanin und L-Prolin.

10      Amingebundener Aminosäurerest steht für einen Aminosäurerest, der über die Aminogruppe der Aminosäure gebunden ist. Bevorzugt sind dabei  $\alpha$ -Aminosäuren oder  $\beta$ -Aminosäuren. Besonders bevorzugt sind dabei  $\alpha$ -Aminosäuren in der L- oder in der D-Konfiguration, insbesondere natürlich vorkommende  $\alpha$ -Aminosäuren in der natürlichen L-Konfiguration, z.B. Glycin ( $R^5$  gleich Carboxymethyl), Alanin ( $R^5$  gleich 1-Carboxyleth-1-yl). Die Säurefunktion der Aminosäure kann auch als Ester, z. B. Methyl-, Ethyl-, tert-Butylester, oder als Amid, z. B. Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Benzylaminocarbonyl-Gruppe, vorliegen.

15      Unter Aminoschutzgruppen werden im Rahmen der vorliegenden Erfindung solche organischen Reste verstanden, mit denen Aminogruppen vorübergehend gegen den Angriff von Reagenzien geschützt werden können, so dass Reaktionen wie Oxidation, Reduktion, Substitution und Kondensation nur an den gewünschten (unge- schützten) Stellen stattfinden. Sie sind für die Dauer des Schutzes unter allen Bedingungen der durchzuführenden Reaktionen und Reinigungsoperationen stabil und wieder unter milden Bedingungen selektiv und mit hoher Ausbeute abspaltbar (Römpf Lexikon Chemie – Version 2.0, Stuttgart/New York: Georg Thieme Verlag 1999; T. W. Greene, P. G. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3<sup>rd</sup> ed., 20 John Wiley, New York, 1999)

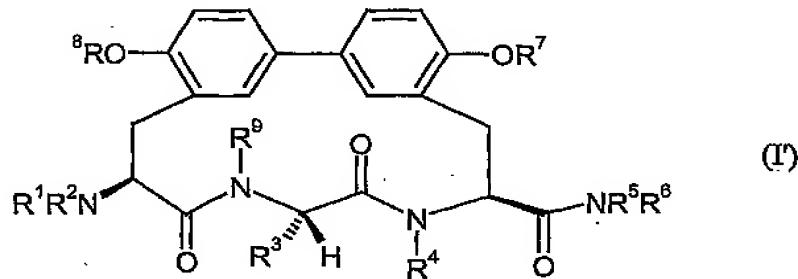
Bevorzugt sind hierbei Oxycarbonylderivate wie Carbamate und insbesondere die folgenden Gruppen: Benzyloxycarbonyl, 4-Brom-benzyloxycarbonyl, 2-Chlorbenzyloxycarbonyl, 3-Chlor-benzyloxycarbonyl, Dichlorbenzyloxycarbonyl, 3,4-Dimethoxybenzyloxycarbonyl, 3,5-Dimethoxybenzyloxycarbonyl, 2,4-Dimethoxybenzyloxycarbonyl, 4-Methoxybenzyloxycarbonyl, 4-Nitrobenzyloxycarbonyl, 2-Nitrobenzyloxycarbonyl, 2-Nitro-4,5-dimethoxybenzyloxycarbonyl, 3,4,5-Tri-methoxybenzyloxycarbonyl, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, Butoxycarbonyl, Isobutoxycarbonyl, *tert*-Butoxycarbonyl, Pentoxy carbonyl, Isopentoxy carbonyl, Hexoxycarbonyl, Cyclohexoxycarbonyl, Octoxycarbonyl, 2-Ethylhexoxycarbonyl, 2-Iodhexoxycarbonyl, 2-Brommethoxy-carbonyl, 2-Chlorethoxycarbonyl, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, 2,2,2-Trichlor-*tert*-butoxycarbonyl, Benzhydryloxycarbonyl, Bis-(4-methoxyphenyl)methoxycarbonyl, Phenacyloxycarbonyl, 2-Trimethylsilylethoxycarbonyl, Phenacyloxycarbonyl, 2-Trimethylsilylethoxycarbonyl, 2-(Di-n-butyl-methyl-silyl)ethoxycarbonyl, 2-Tri-phenylsilylethoxycarbonyl, 2-(Dimethyl-*tert*-butylsilyl)ethoxycarbonyl, Methyloxycarbonyl, Vniyloxycarbonyl, Allyloxycarbonyl, Phenoxy carbonyl, Tolyloxycarbonyl, 2,4-Dinitrophenoxy carbonyl, 4-Nitrophenoxy carbonyl, 2,4,5-Trichlorphenoxy-carbonyl, Naphthyloxycarboyl, Fluoren-9-methoxycarbonyl, Valeroyl, Isovaleroyl, Butyryl, Ethylthiocarbonyl, Methylthiocarbonyl, Butylthiocarboyl, *tert*-Butylthiocarbonyl, Phenylthiocarbonyl, Benzylthiocarbonyl, Methylaminocarbonyl, Ethylaminocarbonyl, Propylaminocarbonyl, iso-Propylaminocarbonyl, Formyl, Acetyl, Propionyl, Pivaloyl, 2-Chloracetyl, 2-Bromacetyl, 2-Iodacetyl, 2,2,2-Trifluoracetyl, 2,2,2-Trichloracetyl, Benzoyl, 4-Chlorbenzoyl, 4-Methoxybenzoyl, 4-Nitrobenzyl, 4-Nitrobenzoyl, Naphthylcarbonyl, Phenoxyacetyl, Adamantylcarbonyl, Dicyclohexylphosphoryl, Diphenylphosphoryl, Dibenzylphosphoryl, Di-(4-nitrobenzyl)-phosphoryl, Phenoxyphenylphosphoryl, Diethylphosphinyl, Diphenylphosphinyl, Phthaloyl, Phthalimido oder Benzyloxymethylen.

Besonders bevorzugt sind *tert*-Butyloxycarbonyl (Boc), 9-Fluorenylmethyl-oxycarbonyl (FMOC), Benzyloxycarbonyl (Cbz- / Z-) und Allyloxycarbonyl (Alloc).

Ein Symbol \* an einer Bindung bedeutet die Verknüpfungsstelle im Molekül.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen, welche der Formel

5



entsprechen, worin R<sup>1</sup> bis R<sup>9</sup> die gleiche Bedeutung wie in Formel (I) haben,

10 und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind erfindungsgemäße Verbindungen, bei denen

15 R<sup>1</sup> gleich Wasserstoff, Alkyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl, Alkylcarbonyl, Arylcarbonyl, Heterocyclylcarbonyl, Heteroarylcarbonyl, Alkoxy carbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Dialkylaminocarbonyl, Alkylsulfonyl, Arylsulfonyl, Heterocyclylsulfonyl, Heteroaryl sulfonyl oder ein carbonyl gebundener Aminosäurerest ist,

20 wobei R<sup>1</sup> außer Wasserstoff substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten R<sup>1-1</sup>, wobei die Substituenten R<sup>1-1</sup> unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Alkyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, Cyano, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl, Hydroxy, Alkoxy und Carboxyl,

25

R<sup>2</sup> gleich Wasserstoff oder Alkyl ist,

wobei R<sup>2</sup> außer Wasserstoff substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten R<sup>2-1</sup>, wobei die Substituenten R<sup>2-1</sup> unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Amino, Alkylamino und Dialkylamino,

oder

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Heterocyclus bilden, der substituiert sein kann mit 0, 1 oder 2 Substituenten R<sup>1-2</sup>, wobei die Substituenten R<sup>1-2</sup> unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Trifluormethyl, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocycl, Hydroxy, Alkoxy, Carboxyl, Alkoxycarbonyl und Aminocarbonyl,

R<sup>3</sup> gleich Wasserstoff, Alkyl oder die Seitengruppe einer Aminosäure ist, worin Alkyl substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten R<sup>3-1</sup>, wobei die Substituenten R<sup>3-1</sup> unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Trifluormethyl, Nitro, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocycl, Hydroxy, Alkoxy, Carboxyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl und Dialkylaminocarbonyl,

worin Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl und Heterocycl substituiert sein können mit 0, 1 oder 2 Substituenten R<sup>3-2</sup>, wobei die Substituenten R<sup>3-2</sup> unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Alkyl, Trifluormethyl und Amino,

und worin freie Aminogruppen in der Seitengruppe der Aminosäure mit Alkyl, Alkenyl, Cycloalkyl, Alkylcarbonyl, Arylcarbonyl, Heteroarylcarbonyl,

Heterocyclcarbonyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Dialkylaminocarbonyl, Arylaminocarbonyl, Alkylsulfonyl, Arylsulfonyl, Heterocyclsulfonyl oder Heteroarylsulfonyl substituiert sein können,

- 5      R<sup>3</sup>    gleich Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl ist,
- R<sup>4</sup>    gleich Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl ist,
- 10     R<sup>5</sup>    gleich Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocycl oder ein amingebundener Aminosäurerest ist,

15     wobei R<sup>5</sup> substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten R<sup>5-1</sup>, wobei die Substituenten R<sup>5-1</sup> unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Alkyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Cyano, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocycl, Hydroxy, Alkoxy, Carboxyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl und Dialkylaminocarbonyl,

20     R<sup>6</sup>    gleich Wasserstoff, Alkyl oder Cycloalkyl ist,  
oder

25     R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Heterocyclus bilden, der substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten R<sup>5-6</sup>, wobei die Substituenten R<sup>5-6</sup> unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Alkyl, Trifluormethyl, Nitro, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Cycloalkyl, Aryl, halogeniertes Aryl, Heteroaryl, Heterocycl, Hydroxy, Alkoxy, Carboxyl, Alkylcarbonyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl und Dialkylaminocarbonyl,

- 17 -

R<sup>7</sup> gleich Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl ist,

R<sup>8</sup> gleich Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl ist,

5 und

R<sup>9</sup> gleich Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl ist.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch erfindungsgemäße

10 Verbindungen, bei denen

R<sup>1</sup> gleich Wasserstoff, Alkyl, Alkylcarbonyl, Arylcarbonyl, Heterocyclcarbonyl, Heteroarylcarbonyl, Alkoxycarbonyl oder ein carbonylgebundener Aminosäurerest ist,

15

wobei R<sup>1</sup> außer Wasserstoff substituiert sein kann mit 0, 1 oder 2 Substituenten R<sup>1-1</sup>, wobei die Substituenten R<sup>1-1</sup> unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Trifluormethyl, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Phenyl, 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl, 5- bis 6-gliedriges Heterocycl, Hydroxy und Alkoxy,

20 R<sup>2</sup> gleich Wasserstoff oder Methyl ist,

25 R<sup>3</sup> gleich Aminocarbonylmethyl, 3-Aminopropyl, 2-Hydroxy-3-aminopropyl, 3-Guanidinopropyl, 2-Aminocarbonylethyl, 2-Hydroxycarbonylethyl, 4-Aminobutyl, Hydroxymethyl oder 2-Hydroxyethyl, 4-Amino-3-hydroxybutan-1-yl ist,

30

und worin freie Aminogruppen in der Seitengruppe der Aminosäure mit Alkyl, Alkenyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, Alkylcarbonyl, Phenylcarbonyl, 5- bis 6-gliedriges Heteroarylcarbonyl, 5- bis 6-gliedriges Heterocyclcarbonyl,

Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Dialkylamino-carbonyl, Phenylaminocarbonyl, Alkylsulfonyl, Arylsulfonyl, 5- bis 6-gliedriges Heterocyclsulfonyl oder 5- bis 6-gliedriges Heteroarylsulfonyl substituiert sein können,

5

R<sup>3'</sup> gleich Wasserstoff ist,

R<sup>4</sup> gleich Wasserstoff oder Methyl ist,

10 R<sup>5</sup> gleich Wasserstoff, Alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, Phenyl, 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl, 5- bis 6-gliedriges Heterocycl oder ein amingebundener Aminosäurerest ist,

15 wobei für den Fall, dass R<sup>5</sup> gleich Alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl oder 5- bis 6-gliedriges Heterocycl ist, dieses substituiert sein kann mit 0, 1 oder 2 Substituenten R<sup>5-2</sup>, wobei die Substituenten R<sup>5-2</sup> unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Alkyl, Trifluormethyl, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, Phenyl, 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl, 5- bis 6-gliedriges Heterocycl, Hydroxy, Alkoxy, Carboxyl,  
20 Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl und Dialkylamino-carbonyl,

und

25 wobei für den Fall, dass R<sup>5</sup> gleich Phenyl oder 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl ist, dieses substituiert sein kann mit 0, 1 oder 2 Substituenten R<sup>5-3</sup>, wobei die Substituenten R<sup>5-3</sup> unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl, 5- bis 6-gliedriges Heterocycl, Hydroxy, Alkoxy, Carboxyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl und Dialkylaminocarbonyl,  
30

und

wobei für den Fall, dass R<sup>5</sup> gleich amingebundener Aminosäurerest, dieser  
5 substituiert sein kann mit 0, 1 oder 2 Substituenten R<sup>5-4</sup>, wobei die  
Substituenten R<sup>5-4</sup> unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der  
Gruppe bestehend aus Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Amino,  
Alkylamino, Dialkylamino, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, Phenyl, 5- bis 6-gliedriges  
Heteroaryl, 5- bis 6-gliedriges Heterocycl, Hydroxy, Alkoxy, Carboxyl,  
Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl und  
10 Dialkylaminocarbonyl,

R<sup>6</sup> gleich Wasserstoff, Alkyl oder C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl ist,

oder

15 R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis  
6-gliedrigen Heterocyclus bilden, der substituiert sein kann mit 0, 1 oder 2  
Substituenten R<sup>5-6</sup>, wobei die Substituenten R<sup>5-6</sup> unabhängig voneinander  
ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Amino, Alkylamino, Di-  
20 alkylamino, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, Phenyl, halogeniertes Phenyl, 5- bis 6-glie-  
driges Heteroaryl, Hydroxy, Alkoxy, Carboxyl und Aminocarbonyl,

R<sup>7</sup> gleich Wasserstoff ist,

25 R<sup>8</sup> gleich Wasserstoff ist,

und

R<sup>9</sup> gleich Wasserstoff oder Methyl ist.

- 20 -

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch erfindungsgemäße Verbindungen, bei denen

R<sup>1</sup> gleich Wasserstoff, Alkyl oder Alkylcarbonyl ist,

5

R<sup>2</sup> gleich Wasserstoff ist,

R<sup>3</sup> gleich Alkyl oder die Seitengruppe einer Aminosäure ist, worin Alkyl substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten R<sup>3-1</sup>, wobei die Substituenten R<sup>3-1</sup> unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Trifluormethyl, Nitro, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl, Hydroxy, Alkoxy, Carboxyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Dialkylaminocarbonyl, Guanidino und Amidino,

10

15

worin Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl und Heterocyclyl substituiert sein können mit 0, 1 oder 2 Substituenten R<sup>3-2</sup>, wobei die Substituenten R<sup>3-2</sup> unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Alkyl, Trifluormethyl und Amino,

20

und worin freie Aminogruppen in der Seitengruppe der Aminosäure mit Alkyl substituiert sein können,

R<sup>3'</sup> gleich Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl ist,

25

R<sup>4</sup> gleich Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl ist;

R<sup>5</sup> gleich Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl oder ein amingebundener Aminosäurerest ist,

30

wobei Alkyl, Alkenyl, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl und Heterocycll substituiert sein können mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten R<sup>5-1</sup>, wobei die Substituenten R<sup>5-1</sup> unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Alkyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, Cyano, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocycll, Hydroxy, Alkoxy, Carboxyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl und Dialkylaminocarbonyl,

worin Alkyl, Alkylamino, Dialkylamino, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl und Heterocycll substituiert sein können mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten R<sup>5-2</sup>, wobei die Substituenten R<sup>5-2</sup> unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Carboxyl und Aminocarbonyl,

15 R<sup>6</sup> gleich Wasserstoff, Alkyl oder Cycloalkyl ist,

oder

20 R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Heterocyclus bilden, der substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten R<sup>5-6</sup>, wobei die Substituenten R<sup>5-6</sup> unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Alkyl, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Hydroxy, Alkoxy, Carboxyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl und Dialkylaminocarbonyl,

25 R<sup>7</sup> gleich Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Alkylcarbonyl oder C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl ist,

R<sup>8</sup> gleich Wasserstoff ist,

30 und

R<sup>9</sup> gleich Wasserstoff ist.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch erfindungsgemäße Verbindungen, bei denen

5

R<sup>1</sup> gleich Wasserstoff ist,

R<sup>2</sup> gleich Wasserstoff ist,

10 R<sup>3</sup> gleich Alkyl oder die Seitengruppe einer Aminosäure ist, worin Alkyl substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten R<sup>3-1</sup>, wobei die Substituenten R<sup>3-1</sup> unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Cycloalkyl, Heteroaryl, Heterocyclyl, Hydroxy, Alkoxy, Carboxyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Dialkylaminocarbonyl, Guanidino und Amidino,

15

worin Cycloalkyl, Heteroaryl und Heterocyclyl substituiert sein können mit 0, 1 oder 2 Substituenten R<sup>3-2</sup>, wobei die Substituenten R<sup>3-2</sup> unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Alkyl und Amino,

20

R<sup>3</sup> gleich Wasserstoff ist,

R<sup>4</sup> gleich Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl ist,

25

R<sup>5</sup> gleich Wasserstoff, Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl oder ein amingebundener Aminosäurerest ist,

30

wobei Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl und Heterocyclyl substituiert sein können mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten R<sup>5-1</sup>, wobei die Substituenten R<sup>5-1</sup> unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus

Halogen, Alkyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, Cyano, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocycl, Hydroxy, Alkoxy, Carboxyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl und Dialkylaminocarbonyl,

5

worin Alkyl, Alkylamino, Dialkylamino, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl und Heterocycl substituiert sein können mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten  $R^{5-2}$ , wobei die Substituenten  $R^{5-2}$  unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Carboxyl und Aminocarbonyl,

10

$R^6$  gleich Wasserstoff, Alkyl oder C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl ist,

oder

15

$R^5$  und  $R^6$  zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, ein Piperidinyl, Morpholinyl, Piperazinyl oder Pyrrolidinyl bilden, wobei Piperidinyl, Morpholinyl, Piperazinyl und Pyrrolidinyl substituiert sein können mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Alkyl, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Hydroxy, Alkoxy, Carboxyl, Alkoxycarbonyl und Aminocarbonyl,

20

$R^7$  gleich Wasserstoff ist,

25

$R^8$  gleich Wasserstoff ist,

und

30  $R^9$  gleich Wasserstoff ist.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch erfindungsgemäße Verbindungen, bei denen

R<sup>1</sup> gleich Wasserstoff ist,

5

R<sup>2</sup> gleich Wasserstoff ist,

10

R<sup>3</sup> gleich Aminocarbonylmethyl, 3-Aminoprop-1-yl, 2-Hydroxy-3-aminoprop-1-yl, 1-Hydroxy-3-aminoprop-1-yl, 3-Guanidinoprop-1-yl, 2-Aminocarbonyl-ethyl, 2-Hydroxycarbonylethyl, 4-Aminobut-1-yl, Hydroxymethyl, 2-Hydroxyethyl, 2-Aminoethyl, 4-Amino-3-hydroxybut-1-yl oder (1-Piperidin-3-yl)-methyl ist,

15

R<sup>3</sup> gleich Wasserstoff ist,

R<sup>4</sup> gleich Wasserstoff, Methyl, Ethyl, iso-Propyl oder Cyclopropyl ist,

R<sup>5</sup> gleich Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl ist,

20

wobei Alkyl und Cycloalkyl substituiert sein können mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten R<sup>5-1</sup>, wobei die Substituenten R<sup>5-1</sup> unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Amino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Dialkylamino, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl, 5- bis 7-gliedriges Heterocyclyl, Hydroxy, Alkoxy, Carboxyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-carbonyl, Amino-carbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylaminocarbonyl und C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Dialkylaminocarbonyl,

25

R<sup>6</sup> gleich Wasserstoff oder Methyl ist,

30

oder

R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, ein Piperidinyl oder Morpholinyl bilden,

5 R<sup>7</sup> gleich Wasserstoff ist,

R<sup>8</sup> gleich Wasserstoff ist,

und

10 R<sup>9</sup> gleich Wasserstoff ist.

Besonders bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind erfindungsgemäße Verbindungen, bei denen

15 R<sup>1</sup> gleich Wasserstoff ist,

R<sup>2</sup> gleich Wasserstoff ist,

R<sup>3</sup> gleich 3-Aminoprop-1-yl oder 2-Hydroxy-3-aminoprop-1-yl ist,

20 R<sup>3'</sup> gleich Wasserstoff ist,

R<sup>4</sup> gleich Wasserstoff oder Methyl ist,

25 R<sup>5</sup> gleich Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder Cyclopropyl ist,

wobei Alkyl substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten R<sup>5-1</sup>, wobei die Substituenten R<sup>5-1</sup> unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Trifluormethyl, Amino, Hydroxy, Carboxyl, Amino-carbonyl und Phenyl,

- 26 -

R<sup>6</sup> gleich Wasserstoff oder Methyl ist,

R<sup>7</sup> gleich Wasserstoff ist,

5 R<sup>8</sup> gleich Wasserstoff ist,

und

R<sup>9</sup> gleich Wasserstoff ist.

10

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch erfindungsgemäße Verbindungen, bei denen R<sup>1</sup> gleich Wasserstoff ist.

15

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch erfindungsgemäße Verbindungen, bei denen R<sup>2</sup> gleich Wasserstoff ist.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch erfindungsgemäße Verbindungen, bei denen R<sup>3</sup> gleich 3-Aminoprop-1-yl oder 2-Hydroxy-3-aminoprop-1-yl ist.

20

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch erfindungsgemäße Verbindungen, bei denen R<sup>3</sup> gleich Wasserstoff ist.

25

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch erfindungsgemäße Verbindungen, bei denen R<sup>4</sup> gleich Wasserstoff oder Methyl ist.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch erfindungsgemäße Verbindungen, bei denen

30 R<sup>5</sup> gleich Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder Cyclopropyl ist,

wobei Alkyl substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten R<sup>5-1</sup>, wobei die Substituenten R<sup>5-1</sup> unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Trifluormethyl, Amino, Hydroxy, Carboxyl, Aminocarbonyl und Phenyl,

5

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch erfindungsgemäße Verbindungen, bei denen R<sup>6</sup> gleich Wasserstoff oder Methyl ist.

10 Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch erfindungsgemäße Verbindungen, bei denen R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, ein Piperidinyl oder Morpholinyl bilden.

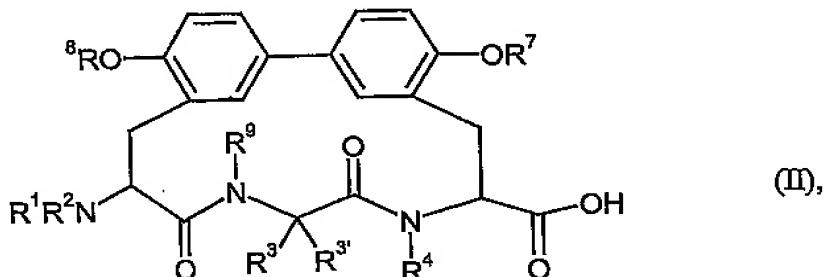
Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch erfindungsgemäße Verbindungen, bei denen R<sup>7</sup> gleich Wasserstoff ist.

15

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch erfindungsgemäße Verbindungen, bei denen R<sup>8</sup> gleich Wasserstoff ist.

20 Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch erfindungsgemäße Verbindungen, bei denen R<sup>9</sup> gleich Wasserstoff ist.

Gegenstand der Erfindung ist weiterhin ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I), wobei Verbindungen der Formel



25

worin R<sup>1</sup> bis R<sup>4</sup> und R<sup>7</sup> bis R<sup>9</sup> die oben angegebene Bedeutung haben, wobei die Verbindungen (II) gegebenenfalls in aktiverter Form (Acyldonor) vorliegen können,

mit Verbindungen der Formel

5



worin R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> die oben angegebene Bedeutung haben, umgesetzt werden.

10 Gegebenenfalls wird vor der Umsetzung von Verbindungen der Formel (II), mit Verbindungen der Formel (III) die Blockierung reaktiver Funktionalitäten (z.B. freie Aminofunktionen) in Verbindungen der Formel (II) vorgenommen. Dies geschieht nach Standardverfahren der Schutzgruppenchemie. Bevorzugt sind säurelabile Schutzgruppen an R<sup>1</sup> (oder R<sup>2</sup>), oder als Substituenten in den Resten R<sup>3</sup> und R<sup>3'</sup>, 15 insbesondere bevorzugt ist Boc. Reaktive Funktionalitäten in den Resten R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> von Verbindungen der Formel (III) werden bereits geschützt mit in die Synthese eingebbracht, bevorzugt sind säurelabile Schutzgruppen (z.B. Boc). Nach erfolgter Umsetzung zu Verbindungen der Formel (I) können die Schutzgruppen durch Entschüttungsreaktion abgespalten werden. Dies geschieht nach Standardverfahren 20 der Schutzgruppenchemie. Bevorzugt sind Entschüttungsreaktionen unter sauren Bedingungen.

Stellt z.B. R<sup>2</sup> in Verbindungen der Formel (I) eine selektiv abspaltbare Schutzgruppe dar, kann nach Entschüttung (z.B. nach Hydrogenolyse im Fall R<sup>2</sup> = Z) die frei- 25 gelegte Aminofunktion (R<sup>2</sup> = H) mit dem gewünschten Substituenten R<sup>2</sup> funktionalisiert werden.

Zur Überführung der Verbindungen (II) in die aktivierte Form (Acyldonor) sind beispielsweise Carbodiimide wie z.B. N,N'-Diethyl-, N,N'-Dipropyl-, N,N'-Diisopropyl-, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N-(3-Dimethylaminoisopropyl)-N'-ethylcarbodiimid Hydrochlorid (EDC) (gegebenenfalls in Gegenwart von Pentafluor-

phenol (PFP)), N-Cyclohexylcarbodiimid-N-propyloxymethyl-Polystyrol (PS-Carbodiimid) oder Carbonylverbindungen wie Carbonyldiimidazol, oder 1,2-Oxazoliumverbindungen wie 2-Ethyl-5-phenyl-1,2-oxazolium-3-sulfat oder 2-*tert.*-Butyl-5-methyl-isoxazolium-perchlorat, oder Acylaminoverbindungen wie 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin, oder Propanphosphonsäureanhydrid, oder Isobutylchloroformat, oder Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphorylchlorid oder Benzo-triazolyloxy-tri(dimethylamino)phosphoniumhexafluorophosphat, oder O-(Benzo-triazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetra-methyluronium-hexafluorophosphat (HBTU), 2-(2-Oxo-1-(2H)-pyridyl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluoroborat (TPTU) oder O-(7-Aza-benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyl-uroniumhexafluorophosphat (HATU), oder Benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)-phosphoniumhexafluorophosphat (BOP), oder Mischungen aus diesen mit Basen, gegebenenfalls in Gegenwart von Kupp-lungssadditiven wie 1-Hydroxybenzotriazol (HOEt), geeignet.

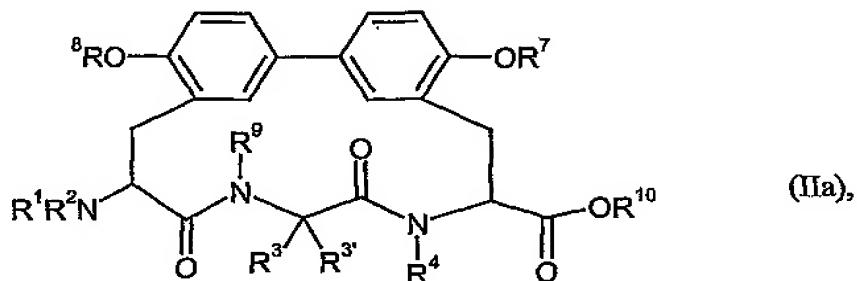
Basen sind beispielsweise Alkalicarbonate, wie z.B. Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder -hydrogencarbonat, oder organische Basen wie Trialkylamine z.B. Triethylamin, N-Methylmorpholin, N-Methylpiperidin, 4-Dimethylaminopyridin oder Diiso-propylethylamin.

Als Lösemittel eignen sich hierbei inerte organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan oder Trichlormethan, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Tetrahydrofuran, Dioxan, Acetonitril oder Dimethylformamid. Ebenso ist es mög-lich, Gemische der Lösemittel einzusetzen. Besonders bevorzugt sind wasserfreies Dichlormethan und Dimethylformamid.

Bevorzugt ist die Aktivierung mit O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetra-methyl-uroniumhexafluorophosphat (HATU) in Dimethylformamid.

Die Verbindungen der Formel (III) sind bekannt oder können analog bekannten Verfahren hergestellt werden.

Die Verbindungen der Formel (II) sind bekannt oder können hergestellt werden, indem in Verbindungen der Formel



5

worin

$R^1$  bis  $R^4$  und  $R^7$  bis  $R^9$  die oben angegebene Bedeutung haben und

10

$R^{10}$  gleich Benzyl (alternativ für Alkyl, z.B. Methyl oder Ethyl) ist,

15

der Ester gespalten wird. Diese Esterspaltung erfolgt im Fall von  $R^{10}$  gleich Benzyl vorzugsweise mit Wasserstoff in Gegenwart von Palladium auf Kohle. Als Lösemittel eignen sich hierbei inerte organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan oder Trichlormethan, Kohlenwasserstoff wie Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylformamid oder Alkohole (bevorzugt sind Methanol, Ethanol und Isopropanol), gegebenenfalls in Gegenwart von Säure mit einem oder mehreren Säureäquivalenten. Ebenso ist es möglich, Gemische der Lösemittel einzusetzen. Besonders bevorzugt sind Ameisensäure in Ethanol, wässrige Essigsäure und THF.

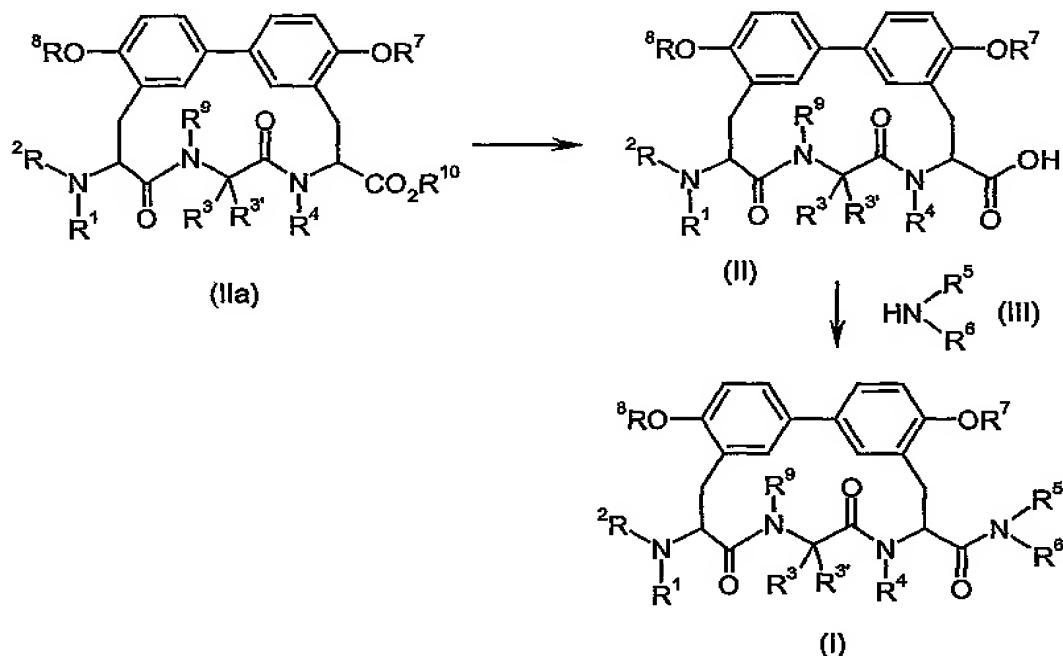
20

25

Alternativ können die Ester ( $R^{10}$  = Benzyl, Alkyl) auch durch basische Hydrolyse in die entsprechenden Carbonsäuren gespalten werden. Als Basen werden bevorzugt wässriges Lithium- oder Natriumhydroxid eingesetzt. Als Lösemittel eignen sich hierbei organische Lösemittel, die teilweise oder unbegrenzt mit Wasser mischbar

sind. Hierzu gehören Alkohole (bevorzugt sind Methanol und Ethanol), Tetrahydrofuran, Dioxan und Dimethylformamid. Ebenso ist es möglich, Gemische der Lösemittel einzusetzen. Besonders bevorzugt sind Methanol, Tetrahydrofuran und Dimethylformamid.

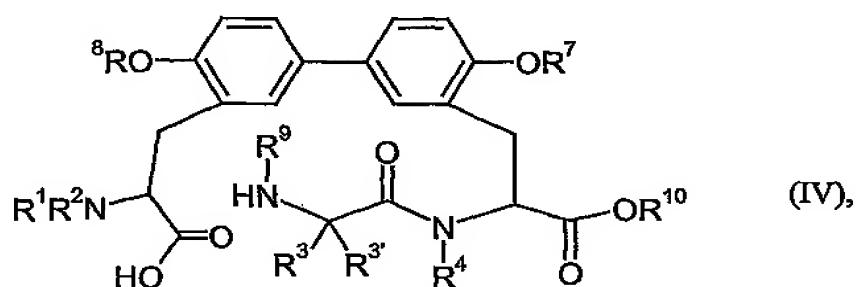
5



**Schema 1: Synthese der Ausführungsbeispiele**

10

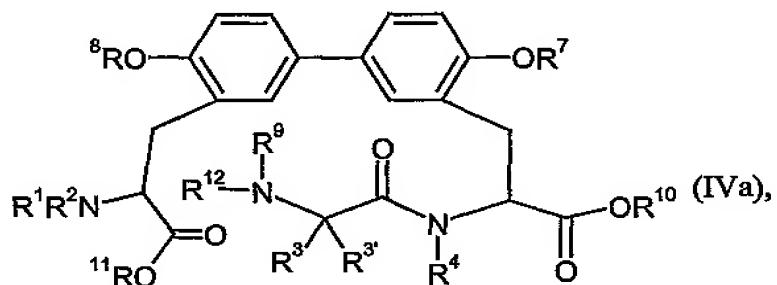
Die Verbindungen der Formel (IIa) können hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel



worin

R<sup>1</sup> bis R<sup>4</sup> und R<sup>7</sup> bis R<sup>10</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,

wobei diese Verbindungen gegebenenfalls in aktivierter Form vorliegen, unter  
5 Peptidkupplung zyklisiert werden. Alternativ kann ein mehrstufiger Prozess erfolgen,  
bei dem Verbindungen der Formel



10 worin

R<sup>1</sup> bis R<sup>4</sup> und R<sup>7</sup> bis R<sup>10</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,

R<sup>11</sup> nach Aktivierung gleich Pentafluorphenol ist und

15 R<sup>12</sup> gleich eine Aminschutzgruppe (bevorzugt Boc) ist,

durch Schutzgruppenabspaltung der Aminschutzgruppe (zu R<sup>12</sup> gleich Wasserstoff)  
und anschließende Zyklisierung unter basischen Bedingungen zu Verbindungen der  
20 Formel (IIa) umgesetzt werden.

Zur Überführung der Verbindungen in die aktivierte Form sind beispielsweise Carbo-  
diimide wie z.B. N,N'-Diethyl-, N,N'-Dipropyl-, N,N'-Diisopropyl-, N,N'-Dicyclo-  
hexylcarbodiimid, N-(3-Dimethylaminoisopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid  
25 (EDC) (gegebenenfalls in Gegenwart von Pentafluorphenol (PFP)), N-Cyclohexyl-  
carbodiimid-N'-propyloxymethyl-Polystyrol (PS-Carbodiimid) oder Carbonylverbin-

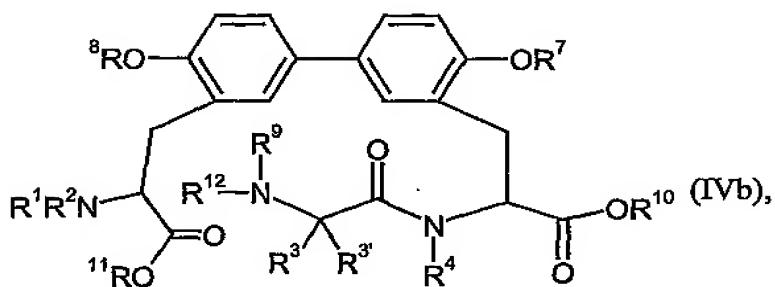
dungen wie Carbonyldiimidazol, oder 1,2-Oxazoliumverbindungen wie 2-Ethyl-5-phenyl-1,2-oxazolium-3-sulfat oder 2-*tert*-Butyl-5-methyl-isoxazolium-perchlorat, oder Acylaminoverbindungen wie 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin, oder Propanphosphonsäureanhydrid, oder Isobutylchloroformat, oder Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphorylchlorid oder Benzotriazolyloxy-tri(dimethylamino)phosphoniumhexafluorophosphat, oder O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-hexafluorophosphat (HBTU), 2-(2-Oxo-1-(2H)-pyridyl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluoroborat (TPTU) oder O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (HATU), oder Benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)-phosphoniumhexafluorophosphat (BOP), oder Mischungen aus diesen mit Basen, gegebenenfalls in Gegenwart von 1-Hydroxybenztriazol (HOEt), geeignet.

Basen sind beispielsweise Alkalicarbonate, wie z.B. Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder -hydrogencarbonat, oder bevorzugt organische Basen wie Trialkylamine z.B. Triethylamin, N-Methylmorpholin, N-Methylpiperidin, 4-Dimethylaminopyridin oder Diisopropylethylamin.

Als Lösemittel eignen sich hierbei inerte organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan oder Trichlormethan, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylformamid oder Acetonitril. Ebenso ist es möglich, Gemische der Lösemittel einzusetzen. Besonders bevorzugt sind Dichlormethan und Dimethylformamid.

Besonders bevorzugt ist die Aktivierung in Form eines Pentafluorphenylesters ( $R^{11} = C_6F_5$ ) und anschließendem basenkatalysierten Ringschluss.

Die Verbindungen der Formel (IV) sind bekannt, können analog bekannten Verfahren hergestellt werden oder indem Verbindungen der Formel

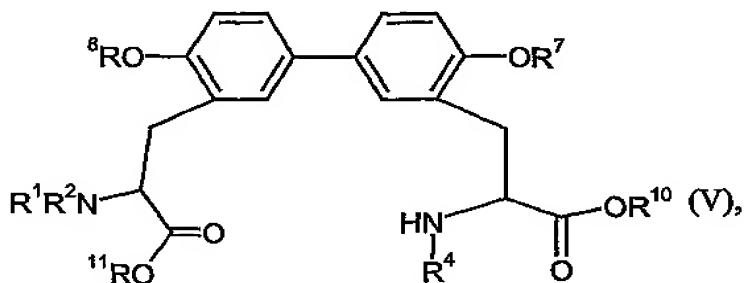


worin

5       $R^1$  bis  $R^4$  und  $R^7$  bis  $R^{10}$  und  $R^{12}$       die oben angegebene Bedeutung haben und  
 10      $R^{11}$       gleich einer Silylschutzgruppe, insbesondere 2-(Trimethylsilyl)-ethyl, ist,  
 nach Abspaltung der Schutzgruppe an  $R^{12}$ , mit Fluorid, insbesondere mit  
 Tetrabutylammoniumfluorid, umgesetzt werden.

Als Lösemittel eignen sich hierbei inerte organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Tetrahydrofuran, Dioxan und Dimethylformamid. Ebenso ist es möglich, Gemische der Lösemittel einzusetzen. Bevorzugte Lösungsmittel sind Tetrahydrofuran und Dimethylformamid.

Die Verbindungen der Formel (IVb) sind bekannt, können analog bekannten Verfahren hergestellt werden oder indem Verbindungen der Formel



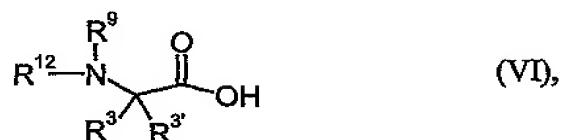
worin

$R^1, R^2, R^4, R^7, R^8$  und  $R^{10}$  die oben angegebene Bedeutung haben,

5

$R^{11}$  gleich eine Silylschutzgruppe ist,

mit Verbindungen der Formel



10

worin

$R^3, R^{3'}, R^9$  und  $R^{12}$  die oben angegebene Bedeutung haben und

15

wobei die Verbindungen gegebenenfalls in aktivierter Form vorliegen können, umgesetzt werden.

Zur Überführung der Verbindungen in die aktivierte Form sind beispielsweise Carbo-

20

diimide wie z.B. N,N'-Diethyl-, N,N'-Dipropyl-, N,N'-Diisopropyl-, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N-(3-Dimethylaminoisopropyl)-N'-ethylcarbodiimid Hydrochlorid (EDC) (gegebenenfalls in Gegenwart von Pentafluorphenol (PFP)), N-Cyclohexylcarbodiimid-N'-propyloxymethyl-Polystyrol (PS-Carbodiimid) oder Carbonylverbin-

25

dungen wie Carbonyldiimidazol, oder 1,2-Oxazoliumverbindungen wie 2-Ethyl-5-phenyl-1,2-oxazolium-3-sulfat oder 2-*tert*-Butyl-5-methyl-isoxazolium-perchlorat, oder Acylaminoverbindungen wie 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin, oder Propanphosphonsäureanhydrid, oder Isobutylchloroformat, oder Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphorylchlorid oder Benzotriazolyloxy-tri(dimethylamino)phosphoniumhexafluorophosphat, oder O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetra-methyluro-

niumpentafluorophosphat (HBTU), 2-(2-Oxo-1-(2H)-pyridyl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluoroborat (TPTU) oder O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (HATU), oder Benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)-phosphoniumhexafluorophosphat (BOP), oder Mischungen aus diesen mit Basen, gegebenenfalls unter Zusatz von Kupplungsadditiven wie 1-Hydroxybenzotriazol (HOBr), geeignet.

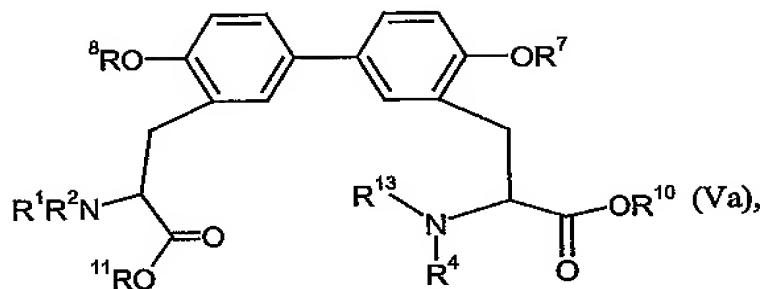
Basen sind beispielsweise Alkalicarbonate, wie z.B. Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder -hydrogencarbonat, oder bevorzugt organische Basen wie Trialkylamine z.B. Triethylamin, N-Methylmorpholin, N-Methylpiperidin, 4-Dimethylaminopyridin oder Diisopropylethylamin.

Als Lösemittel eignen sich hierbei inerte organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan oder Trichlormethan, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Acetonitril, Tetrahydrofuran, Dioxan oder Dimethylformamid. Ebenso ist es möglich, Gemische der Lösemittel einzusetzen. Besonders bevorzugt sind wasserfreies Dichlormethan und Dimethylformamid.

Besonders bevorzugt ist die Umsetzung in Gegenwart von HATU und *N,N*-Diisopropylethylamin.

Die Verbindungen der Formel (VI) sind bekannt oder können analog bekannten Verfahren hergestellt werden.

Die Verbindungen der Formel (V), beziehungsweise ihre Salze (z.B. Hydrochloride), sind bekannt, können analog bekannten Verfahren hergestellt werden oder indem Verbindungen der Formel



worin

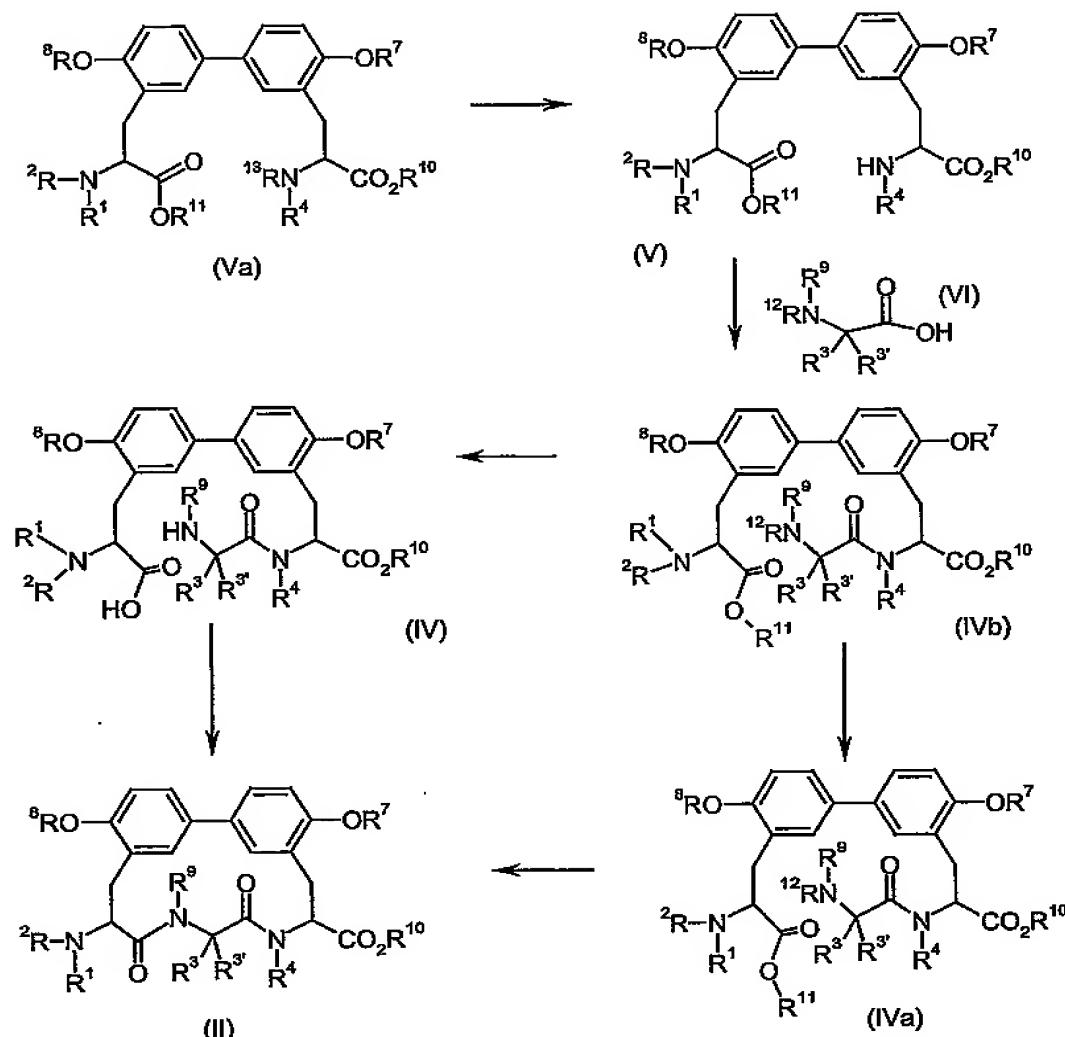
5       $R^1, R^2, R^4, R^7, R^8$  und  $R^{10}$  die oben angegebene Bedeutung haben,

$R^{11}$  gleich eine Silylschutzgruppe ist, und

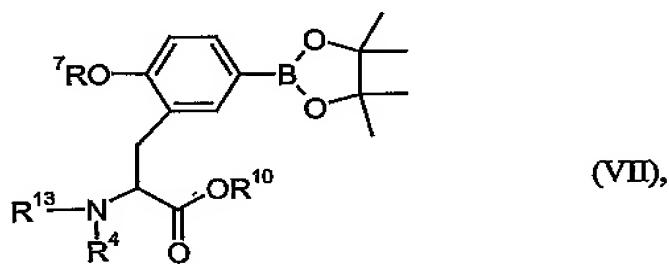
$R^{13}$  gleich eine Aminschutzgruppe, insbesondere Boc, ist,

10      durch Entschützung an  $R^{13}$  hergestellt werden. Dies geschieht nach Standardverfahren der Schutzgruppenchemie, im Falle von  $R^{13}$  gleich Boc bevorzugt mit Chlorwasserstoff in Dioxan.

- 38 -

**Schema 2: Synthese geschützter Derivate von Biphenomycin**

Die Verbindungen der Formel (Va) sind bekannt, können analog bekannten  
5 Verfahren hergestellt werden oder indem Verbindungen der Formel



worin

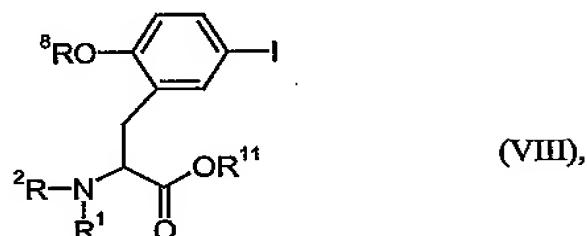
$R^4$  und  $R^7$  die oben angegebene Bedeutung haben,

5  $R^{10}$  gleich Benzyl oder Alkyl ist und

$R^{13}$  gleich eine Aminoschutzgruppe (bevorzugt Boc) ist,

mit Verbindungen der Formel

10



worin

15  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^8$  die oben angegebene Bedeutung haben und

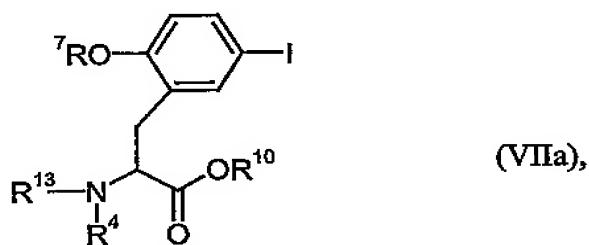
$R^{11}$  gleich eine Silylschutzgruppe, insbesondere 2-(Trimethylsilyl)-ethyl, ist,

umgesetzt werden. Die Umsetzung, bekannt als Suzuki-Reaktion (*Synlett* 1992, 207-210; *Chem. Rev.* 1995, 95, 2457-2483), erfolgt in Gegenwart von Palladium-Katalysatoren und einer Base, bevorzugt in Gegenwart von Bis(diphenylphosphino)-ferrocen-palladium(II)chlorid und Caesiumcarbonat.

25 Als Lösemittel eignen sich hierbei inerte organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylformamid und Dimethylsulfoxid.

Ebenso ist es möglich, Gemische der Lösemittel einzusetzen. Besonders bevorzugt sind Dimethylformamid und Dimethylsulfoxid.

Die Verbindungen der Formel (VII) sind bekannt, können analog bekannten  
5 Verfahren hergestellt werden oder indem Verbindungen der Formel



worin

10

$R^4$  und  $R^7$  die oben angegebene Bedeutung haben,

$R^{10}$  gleich Benzyl oder Alkyl ist und

15

$R^{13}$  gleich eine Aminoschutzgruppe (bevorzugt Boc) ist,

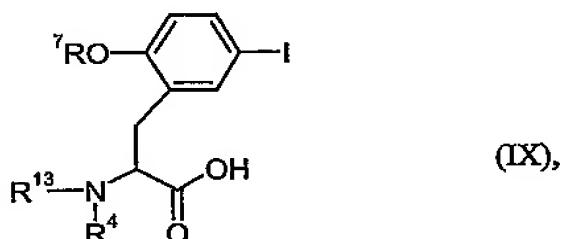
20

mit Bis(pinacolato)diboron umgesetzt werden. Diese Umsetzung, bekannt als spezielle Variante der Suzuki-Reaktion (*J. Org. Chem.* 1995, 7508-7510; *Tetrahedron Lett.*, 1997, 3841-3844), erfolgt in Gegenwart von Palladium-Katalysatoren und einer Base, bevorzugt in Gegenwart von Bis(diphenylphosphino)-ferrocen-palladium(II)chlorid und von Kaliumacetat.

25

Als Lösemittel eignen sich hierbei inerte organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylformamid und Dimethylsulfoxid. Ebenso ist es möglich, Gemische der Lösemittel einzusetzen. Besonders bevorzugt sind Dimethylformamid und Dimethylsulfoxid.

Die Verbindungen der Formel (VIIa) sind bekannt, können analog bekannten Verfahren hergestellt werden oder indem Verbindungen der Formel



5

worin

$R^4$  und  $R^7$  die oben angegebene Bedeutung haben und

10

$R^{13}$  gleich eine Aminoschutzgruppe (bevorzugt Boc) ist,

nach Aktivierung der freien Carboxylatfunktion mit  $^{10}R-OH$  (bevorzugt Benzylalkohol, Allylalkohol und niedere aliphatische Alkohole) in Gegenwart von 4-Dimethylaminopyridin umgesetzt werden.

15

Zur Überführung der Carbonsäuren in die aktivierte Form sind beispielsweise Carbodiimide wie z.B. N,N'-Diethyl-, N,N'-Dipropyl-, N,N'-Diisopropyl-, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N-(3-Dimethylaminoisopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC) N-Cyclohexylcarbodiimid-N'-propyloxymethyl-Polystyrol (PS-Carbodiimid) oder Carbonylverbindungen wie Carbonyldiimidazol geeignet.

20

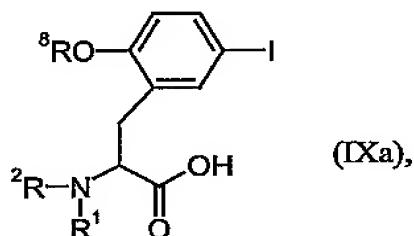
Als Lösemittel eignen sich hierbei inerte organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan oder Trichlormethan, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Acetonitril, Tetrahydrofuran, Dioxan oder Dimethylformamid. Ebenso ist es mög-

25

lich, Gemische der Lösemittel einzusetzen. Besonders bevorzugt sind wasserfreies Dichlormethan und Acetonitril.

Bevorzugt sind Umsetzungen mit Aktivierung durch EDC oder DIC in absolutem  
5 Acetonitril oder Dichlormethan bei tiefer Temperatur ( $-10^{\circ}\text{C}$ ).

Die Verbindungen der Formel (VIII) sind bekannt, können analog bekannten  
Verfahren hergestellt werden oder indem Verbindungen der Formel



10

worin

$\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  und  $\text{R}^8$  die oben angegebene Bedeutung haben

15 nach Aktivierung der freien Carboxylatfunktion mit  $^{11}\text{R-OH}$  (bevorzugt 2-Tri-methylsilylethanol) in Gegenwart von 4-Dimethylaminopyridin umgesetzt werden.

Zur Überführung der Carbonsäuren in die aktivierte Form sind beispielsweise Carbo-  
20 diimide wie z.B. N,N'-Diethyl-, N,N'-Dipropyl-, N,N'-Diisopropyl-, N,N'-Dicyclo-  
hexylcarbodiimid, N-(3-Dimethylaminoisopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid  
(EDC) N-Cyclohexylcarbodiimid-N'-propyloxymethyl-Polystyrol (PS-Carbodiimid)  
oder Carbonylverbindungen wie Carbonyldiimidazol geeignet.

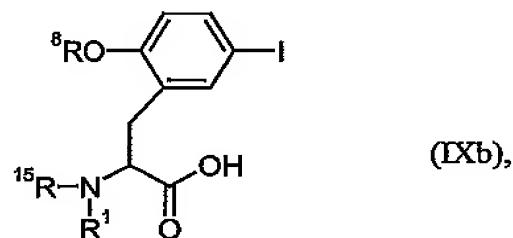
25 Als Lösemittel eignen sich hierbei inerte organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan oder Trichlormethan, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol,

Acetonitril, Tetrahydrofuran, Dioxan oder Dimethylformamid. Ebenso ist es möglich, Gemische der Lösemittel einzusetzen. Besonders bevorzugt sind wasserfreies Dichlormethan und Acetonitril.

- 5 Bevorzugt sind Umsetzungen mit Aktivierung durch EDC oder DIC in absolutem Acetonitril oder Dichlormethan bei tiefer Temperatur ( $-10^{\circ}\text{C}$ ).

Die Carbonsäuren der Formel (IXa) sind bekannt, können analog bekannten Verfahren hergestellt werden oder indem Verbindungen der Formel

10

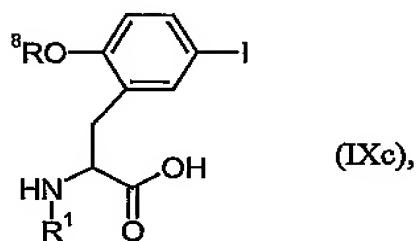


worin

- 15  $\text{R}^1$  und  $\text{R}^8$  die oben angegebene Bedeutung haben und

$\text{R}^{15}$  gleich eine Aminoschutzgruppe, insbesondere Boc, ist,

- 20 in der ersten Stufe an  $\text{R}^{15}$  entschützt werden. Dies geschieht nach Standardverfahren der Schutzgruppenchemie, im Falle von  $\text{R}^{15}$  gleich Boc bevorzugterweise mit Chlorwasserstoff in Dioxan oder mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan in Gegenwart geringer Mengen Wasser. Das erhaltene freie Amin



worin

5       $R^1$  und  $R^8$       die oben angegebene Bedeutung haben,

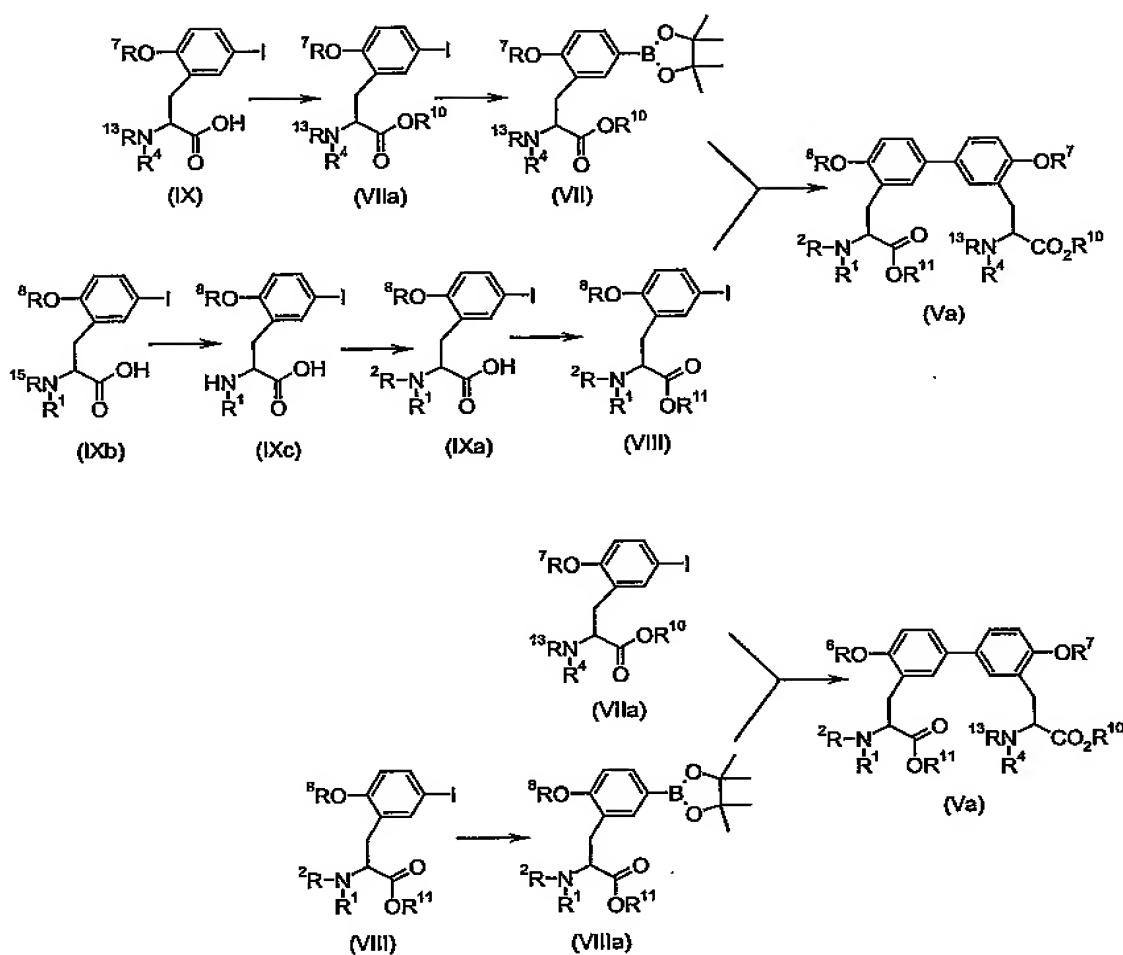
wobei das Amin gegebenenfalls in Form eines Salzes, vorzugsweise Hydrochlorid oder Trifluoracetat, vorliegen kann,

10     wird in der zweiten Stufe mit  $R^2\text{-}X$ , worin  $R^2$  die oben angegebene Bedeutung hat und X für eine Abgangsgruppe steht, in Gegenwart einer Base in inerten Lösungsmitteln umgesetzt, gegebenenfalls in Gegenwart von Kaliumiodid, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 0°C über Raumtemperatur bis zum Rückfluss der Lösungsmittel bei Normaldruck um. Bevorzugt für X sind Mesylat, Tosylat, Succinat oder Halogen, wobei für Halogen Chlor, Brom oder Iod bevorzugt ist.  
 15

Basen sind beispielsweise Alkalicarbonate, wie z.B. Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder -hydrogencarbonat, oder organische Basen wie Trialkylamine z.B. Triethylamin, N-Methylpiperidin, 4-Dimethylaminopyridin oder Diisopropylethylamin.

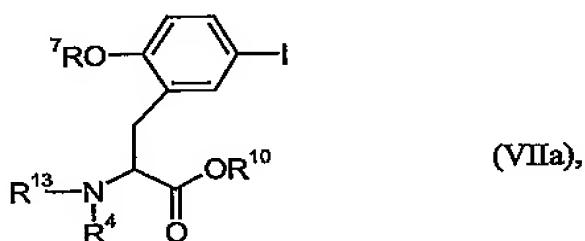
20     Als Lösemittel eignen sich hierbei inerte organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan oder Trichlormethan, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Acetonitril, Tetrahydrofuran, Dioxan, Aceton oder Dimethylformamid. Ebenso ist es möglich, Gemische der Lösemittel einzusetzen. Besonders bevorzugt sind Dimethylformamid und Dichlormethan.  
 25

- 45 -

**Schema 3: Synthese von Biphenyl-bisaminosäurederivaten**

5 R<sup>2</sup> kann optional eine Schutzgruppe (z.B. Z, d.h. Benzyloxycarbonyl) darstellen.

In einem Alternativverfahren können die Verbindungen der Formel (Va) hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel



worin

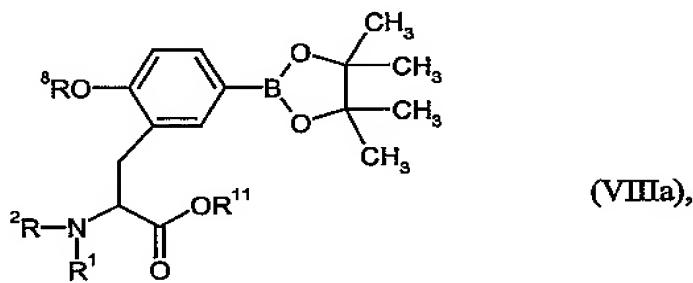
R<sup>4</sup> und R<sup>7</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,

5

R<sup>10</sup> gleich Benzyl oder Alkyl ist und

R<sup>13</sup> gleich eine Aminoschutzgruppe (bevorzugt Boc) ist,

10 mit Verbindungen der Formel



worin

15

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>8</sup> die oben angegebene Bedeutung haben und

R<sup>11</sup> gleich eine Silylschutzgruppe, insbesondere 2-(Trimethylsilyl)-ethyl, ist,

20 umgesetzt werden. Die Umsetzung, bekannt als Suzuki Reaktion (*Synlett* 1992, 207-210; *Chem. Rev.* 1995, 95, 2457-2483), erfolgt in Gegenwart von Palladium-Katalysatoren und einer Base, bevorzugt in Gegenwart von Bis(diphenylphosphino)-ferrocen-palladium(II)chlorid und Caesiumcarbonat.

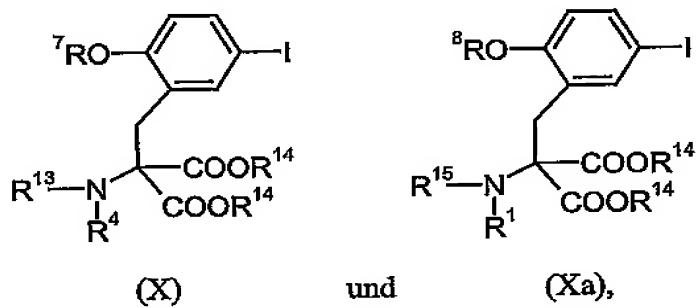
25 Als Lösemittel eignen sich hierbei inerte organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören Kohlenwasserstoffe wie

Benzol, Toluol, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylformamid und Dimethylsulfoxid. Ebenso ist es möglich, Gemische der Lösemittel einzusetzen. Besonders bevorzugt sind Dimethylformamid und Dimethylsulfoxid.

5 Die Verbindungen der Formel (VIIIa) können aus den Verbindungen der Formel (VIII) nach dem für die Verbindungen (VII) beschriebenen Verfahren hergestellt werden.

10 Die enantiomerenreinen Verbindungen der Formeln (IX) und (IXb) sind bekannt oder können aus racemischen Vorläufern nach bekannten Verfahren, wie z.B. Kristallisation mit chiralen Aminbasen oder durch Chromatographie an chiralen, stationären Phasen, erhalten werden.

15 Die Verbindungen der Formeln (IX) und (IXb) sind bekannt, können analog bekannten Verfahren hergestellt werden oder indem Verbindungen der Formeln



20 worin

$R^4$  und  $R^7$  und  $R^1$  und  $R^8$  die oben angegebene Bedeutung haben,

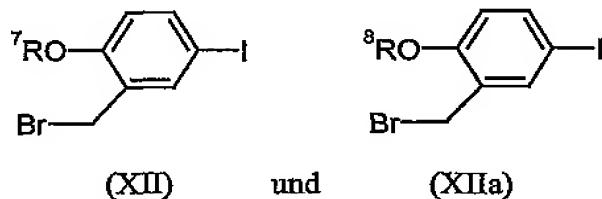
$R^{13}$  und  $R^{15}$  gleich eine Aminoschutzgruppe sind und

25  $R^{14}$  gleich Alkyl (besonders bevorzugt Ethyl) ist,

decarboxyliert werden. Diese Reaktion findet bevorzugt in basischem Medium in einem Wasser-Ethanol-Gemisch statt.

Die Verbindungen der Formeln (X) und (Xa) sind bekannt, können analog bekannten

5 Verfahren hergestellt werden oder indem Verbindungen der Formeln

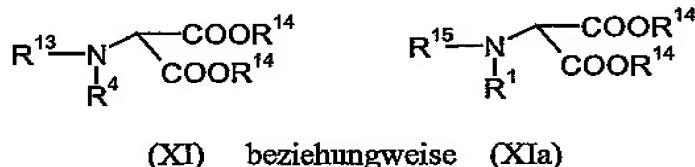


10        worin

R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,

mit Verbindungen der Formeln

15



worin

20

R<sup>4</sup> und R<sup>1</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,

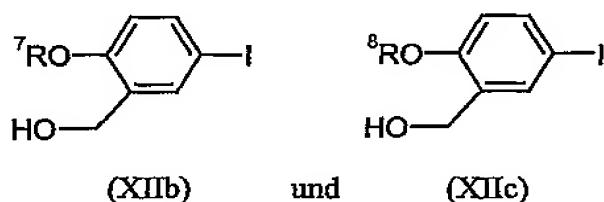
R<sup>13</sup> und R<sup>15</sup> gleich eine Aminoschutzgruppe sind und

25

R<sup>14</sup> gleich Alkyl (bevorzugt Ethyl) ist,

umgesetzt werden. Diese Reaktion findet bevorzugt mit Alkalialkoholat in Alkohol, besonders mit Natriumethylat in Ethanol statt.

Die Verbindungen der Formeln (XII) und (XIIa) sind bekannt, können analog bekannten Verfahren hergestellt werden oder indem Verbindungen der Formeln

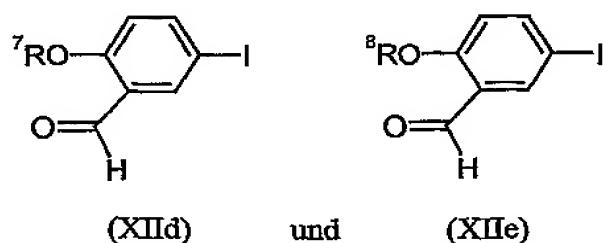


worin

$R^7$  und  $R^8$  die oben angegebene Bedeutung haben,

mit Phosphortribromid umgesetzt werden. Bevorzugt findet die Reaktion in Toluol statt.

Die Verbindungen der Formeln (XIIb) und (XIIc) sind bekannt, können analog bekannten Verfahren hergestellt werden oder indem Verbindungen der Formel



worin

$R^7$  und  $R^8$  die oben angegebene Bedeutung haben,

reduziert werden. Die Reduktion findet bevorzugt mit Diisobutylaluminiumhydrid-Lösung in Dichlormethan unter nachfolgender Zugabe einer gesättigten Kalium-natriumtartrat-Lösung statt.

- 5 Die Verbindungen der Formeln (XIId) und (XIIe) sind bekannt, können analog bekannten Verfahren hergestellt werden oder indem 2-Hydroxy-5-iod-benzaldehyd mit Verbindungen der Formeln

$R^7-X$  beziehungsweise  $R^8-X$

10 (XIII) (XIIIa),

worin

$R^7$  und  $R^8$  die oben angegebene Bedeutung haben und

15 X für eine Abgangsgruppe steht, in inerten Lösungsmitteln umgesetzt werden,

gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, gegebenenfalls in Gegenwart von Kaliumiodid, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum 20 Rückfluss der Lösungsmittel bei Normaldruck um. Bevorzugt für X sind Mesylat, Tosylat oder Halogen, wobei für Halogen Chlor, Brom oder Iod bevorzugt sind.

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylen-chlorid, Trichlormethan oder 1,2-Dichlorethan, Ether wie Dioxan, Tetrahydrofuran oder 1,2-Dimethoxyethan, oder andere Lösemittel wie Aceton, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, 2-Butanon oder Acetonitril, bevorzugt Tetrahydrofuran, Methylenchlorid, Aceton, 2-Butanon, Acetonitril, Dimethylformamid oder 1,2-Dimethoxyethan. Bevorzugt ist Dimethylformamid.

30 Basen sind beispielsweise Alkalicarbonate wie Cäsiumcarbonat, Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder Natrium- oder Kaliummethanolat, oder Natrium- oder Kalium-

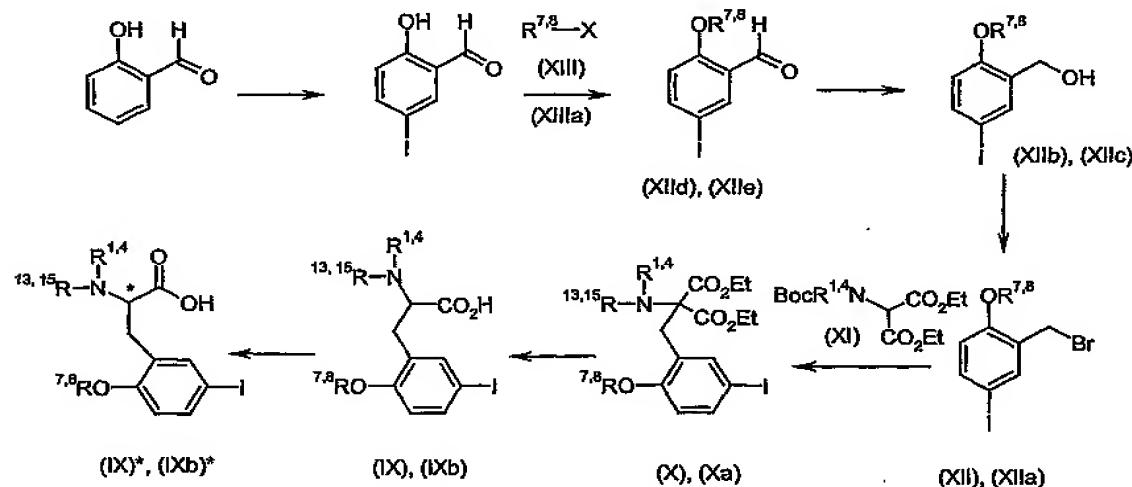
- 51 -

ethanolat oder Kalium-*tert*.-butylat, oder Amide wie Natriumamid, Lithium-bis-(trimethylsilyl)amid oder Lithiumdiisopropylamid, oder metallorganische Verbindungen wie Butyllithium oder Phenyllithium, tertiäre Aminbasen wie Triethylamin oder Diisopropylethylamin, oder andere Basen wie Natriumhydrid, DBU, bevorzugt  
 5 Kalium-*tert*.-butylat, Cäsiumcarbonat, DBU, Natriumhydrid, Kaliumcarbonat oder Natriumcarbonat. Bevorzugt ist Kaliumcarbonat.

Die Verbindungen der Formeln (XIII) und (XIIIa) sind bekannt oder können analog bekannten Verfahren hergestellt werden.

10

Die Herstellung der erfundungsgemäßen Verbindungen kann durch folgendes Syntheseschema verdeutlicht werden. Hierbei ist der besseren Übersichtlichkeit halber die in der Beschreibung verwendete lateinische Nummerierung beibehalten, das Schema zeigt jedoch teilweise spezielle Ausführungsformen, insbesondere R<sup>14</sup> in  
 15 (XI) und (XIa) gleich Ethyl und R<sup>13</sup> und R<sup>15</sup> gleich Boc.



**Schema 4: Synthese von Phenylalaninderivaten**

20

In einem alternativen Verfahren können die Substituenten R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> auch über die Verbindungen der Formel (VII) bzw. (VIIa) in die Synthese eingebracht werden. Dazu wird die Säurefunktion der Verbindungen der Formel (VII) bzw. (VIIa) nach

dem Fachmann bekannten Bedingungen freigesetzt und mit Verbindungen der Formel (III) nach dem Fachmann bekannten Bedingungen umgesetzt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches und pharmakokinetisches Wirkspektrum.

Sie eignen sich daher zur Verwendung als Arzneimittel zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten bei Menschen und Tieren.

10 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften allein oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen zur Behandlung und/oder Prävention von Infektionskrankheiten, insbesondere von bakteriellen Infektionen, eingesetzt werden.

15 Beispielsweise können lokale und/oder systemische Erkrankungen behandelt und/oder verhindert werden, die durch die folgenden Erreger oder durch Mischungen der folgenden Erreger verursacht werden:

20 Gram-positive Kokken, z.B. Staphylokokken (*Staph. aureus*, *Staph. epidermidis*) und Streptokokken (*Strept. agalactiae*, *Strept. faecalis*, *Strept. pneumoniae*, *Strept. pyogenes*); gram-negative Kokken (*neisseria gonorrhoeae*) sowie gram-negative Stäbchen wie Enterobakteriaceen, z.B. *Escherichia coli*, *Hämophilus influenzae*, *Citrobacter* (*Citrob. freundii*, *Citrob. diversus*), *Salmonella* und *Shigella*; ferner Klebsiellen (*Klebs. pneumoniae*, *Klebs. oxytocy*), *Enterobacter* (*Ent. aerogenes*, *Ent. agglomerans*), *Hafnia*, *Serratia* (*Serr. marcescens*), *Proteus* (*Pr. mirabilis*, *Pr. rettgeri*, *Pr. vulgaris*), *Providencia*, *Yersinia*, sowie die Gattung *Acinetobacter*. Darüber hinaus umfaßt das antibakterielle Spektrum die Gattung *Pseudomonas* (*Ps. aeruginosa*, *Ps. maltophilia*) sowie strikt anaerobe Bakterien wie z.B. *Bacteroides fragilis*, Vertreter der Gattung *Peptococcus*, *Peptostreptococcus* sowie die Gattung *Clostridium*; ferner Mykoplasmen (*M. pneumoniae*, *M. hominis*, *M. urealyticum*) sowie Mykobakterien, z.B. *Mycobacterium tuberculosis*.

Die obige Aufzählung von Erregern ist lediglich beispielhaft und keineswegs beschränkend aufzufassen. Als Krankheiten, die durch die genannten Erreger oder Mischinfektionen verursacht und durch die erfundungsgemäßen topisch anwendbaren Zubereitungen verhindert, gebessert oder geheilt werden können, seien beispielsweise genannt:

Infektionskrankheiten beim Menschen wie z. B. septische Infektionen, Knochen- und Gelenkinfektionen, Hautinfektionen, postoperative Wundinfektionen, Abszesse, Phlegmone, Wundinfektionen, infizierte Verbrennungen, Brandwunden, Infektionen im Mundbereich, Infektionen nach Zahnoperationen, septische Arthritis, Mastitis, Tonsillitis, Genital-Infektionen und Augeninfektionen.

Außer beim Menschen können bakterielle Infektionen auch bei anderen Spezies behandelt werden. Beispielhaft seien genannt:

Schwein: Coli-diarrhoe, Enterotoxamie, Sepsis, Dysenterie, Salmonellose, Metritis-Mastitis-Agalaktiae-Syndrom, Mastitis;  
Wiederkäuer (Rind, Schaf, Ziege): Diarrhoe, Sepsis, Bronchopneumonie, Salmonellose, Pasteurellose, Mykoplasmosis, Genitalinfektionen;  
Pferd: Bronchopneumonien, Fohlenlähme, puerperale und postpuerperale Infektionen, Salmonellose;  
Hund und Katze: Bronchopneumonie, Diarrhoe, Dermatitis, Otitis, Harnwegsinfekte, Prostatitis;  
Geflügel (Huhn, Pute, Wachtel, Taube, Ziervögel und andere): Mykoplasmosis, E. coli-Infektionen, chronische Luftwegserkrankungen, Salmonellose, Pasteurellose, Psittakose.

Ebenso können bakterielle Erkrankungen bei der Aufzucht und Haltung von Nutz- und Zierfischen behandelt werden, wobei sich das antibakterielle Spektrum über die vorher genannten Erreger hinaus auf weitere Erreger wie z.B. Pasteurella, Brucella,

Campylobacter, Listeria, Erysipelothris, Corynebakterien, Borellia, Treponema, Nocardia, Rickettsie, Yersinia, erweitert.

Die vorliegende Erfindung betrifft weiterhin Verbindungen der Formel (I) zur

5 Bekämpfung von Erkrankungen, insbesondere bakterieller Erkrankungen, Arzneimittel, enthaltend Verbindungen der Formel (I) und Hilfsstoffe sowie die Verwendung von Verbindungen der Formel (I) zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von bakteriellen Erkrankungen.

10 Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, die mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung, vorzugsweise zusammen mit einem oder mehreren pharmakologisch unbedenklichen Hilfs- oder Trägerstoffen enthalten, sowie deren Verwendung zu den zuvor genannten Zwecken.

15 Der Wirkstoff kann systemisch und/oder lokal wirken. Zu diesem Zweck kann er auf geeignete Weise appliziert werden, wie z.B. oral, parenteral, pulmonal, nasal, sublingual, lingual, buccal, rectal, transdermal, conjunctival, otisch oder als Implantat.

20 Für diese Applikationswege kann der Wirkstoff in geeigneten Applikationsformen verabreicht werden.

Für die orale Applikation eignen sich bekannte, den Wirkstoff schnell und/oder modifiziert abgebende Applikationsformen, wie z.B. Tabletten (nicht überzogene 25 sowie überzogene Tabletten, z.B. mit magensaftresistenten Überzüge versehene Tabletten oder Filmtabletten), Kapseln, Dragees, Granulate, Pellets, Pulver, Emulsionen, Suspensionen, Lösungen und Aerosole.

Die parenterale Applikation kann unter Umgehung eines Resorptionsschrittes geschehen (intravenös, intraarteriell, intrakardial, intraspinal oder intralumbal) oder unter Einschaltung einer Resorption (intramuskulär, subcutan, intracutan, percutan,

oder intraperitoneal). Für die parenterale Applikation eignen sich als Applikationsformen u.a. Injektions- und Infusionszubereitungen in Form von Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Lyophilisaten und sterilen Pulvern.

- 5 Für die sonstigen Applikationswege eignen sich z.B. Inhalationsarzneiformen (u.a. Pulverinhalatoren, Nebulizer), Nasentropfen/-lösungen, Sprays; lingual, sublingual oder buccal zu applizierende Tabletten oder Kapseln, Suppositorien, Ohren- und Augen-präparationen, Vaginalkapseln, wässrige Suspensionen (Lotionen, Schüttelmixturen), lipophile Suspensionen, Salben, Cremes, Milch, Pasten, Streupuder oder  
10 Implantate.

Die Wirkstoffe können in an sich bekannter Weise in die angeführten Applikationsformen überführt werden. Dies geschieht unter Verwendung inerter nicht-toxischer, pharmazeutisch geeigneter Hilfsstoffe. Hierzu zählen u.a. Trägerstoffe  
15 (z.B. mikrokristalline Cellulose), Lösungsmittel (z.B. flüssige Polyethylenglycole), Emulgatoren (z.B. Natriumdodecylsulfat), Dispergiermittel (z.B. Polyvinylpyrrolidon), synthetische und natürliche Biopolymere (z.B. Albumin), Stabilisatoren (z.B. Antioxidantien wie Ascorbinsäure), Farbstoffe (z.B. anorganische Pigmente wie Eisenoxide) oder Geschmacks- und/oder Geruchskorrigentien.  
20

Im Allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei parenteraler Applikation Mengen von etwa 5 bis 250 mg/kg Körpergewicht je 24 h zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen. Bei oraler Applikation beträgt die Menge etwa 5 bis 100 mg/kg Körpergewicht je 24 h.

25 Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von Körpergewicht, Applikationsweg, individuellem Verhalten gegenüber dem Wirkstoff, Art der Zubereitung und Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Applikation erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden  
30

- 56 -

muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

Die Prozentangaben in den folgenden Tests und Beispielen sind, sofern nicht anders angegeben, Gewichtsprozente; Teile sind Gewichtsteile. Lösungsmittelverhältnisse, Verdünnungsverhältnisse und Konzentrationsangaben von flüssig/flüssig-Lösungen beziehen sich jeweils auf das Volumen.

5

A. Beispiele**Verwendete Abkürzungen:**

Aloc	Allyloxycarbonyl
aq.	Wässrig
Äquiv.	Äquivalent
Bn	Benzyl
Boc	<i>tert.</i> -Butoxycarbonyl
CDCl <sub>3</sub>	Chloroform
CH	Cyclohexan
D	dublett (im <sup>1</sup> H-NMR)
Dd	Dublett von dublett
DCM	Dichlormethan
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DIC	Diisopropylcarbodiimid
DIPEA	Diisopropylethylamin
DMSO	Dimethylsulfoxid
DMAP	4- <i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin
DMF	Dimethylformamid
d. Th.	der Theorie
EDC	<i>N'</i> -(3-Dimethylaminopropyl)- <i>N</i> -ethylcarbodiimid x HCl
EE	Ethylacetat (Essigsäureethylester)
ESI	Elektrospray-Ionisation (bei MS)
ges.	gesättigt
HATU	<i>O</i> -(7-Azabenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium-hexafluorophosphat
HBTU	<i>O</i> -(Benzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium-hexafluorophosphat
HOBt	1-Hydroxy-1H-benzotriazol x H <sub>2</sub> O
H	Stunde(n)
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie

LC-MS	Flüssigchromatographie-gekoppelte Massenspektroskopie
M	multiplett (im $^1\text{H-NMR}$ )
Min	Minuten
MS	Massenspektroskopie
MeOH	Methanol
NMR	Kernresonanzspektroskopie
MTBE	Methyl- <i>tert.</i> -butylether
Pd/C	Palladium/Kohle
proz.	Prozent
Q	quartett (im $^1\text{H-NMR}$ )
R <sub>f</sub>	Retentionsindex (bei DC)
RT	Raumtemperatur
R <sub>t</sub>	Retentionszeit (bei HPLC)
S	singulett (im $^1\text{H-NMR}$ )
T	triplett (im $^1\text{H-NMR}$ )
TBS	<i>tert.</i> -Butyldimethylsilyl
THF	Tetrahydrofuran
TMSE	2-(Trimethylsilyl)-ethyl
TPTU	2-(2-Oxo-1(2H)-pyridyl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluoroborat
Z	Benzyloxycarbonyl

### Allgemeine Methoden LC-MS und HPLC

5      **Präparative RP-HPLC:** Säule: YMC-Gel; Eluent: Acetonitril/Wasser (Gradient);  
Fluß: 50 ml/min; Temp.: 25°C; Detektion UV 210 nm.

10     **Methode 1 (HPLC):** Säule: Kromasil C18, L-R Temperatur: 30°C; Fluss:  
0.75 ml/min; Eluent A: 0.01 M  $\text{HClO}_4$ , Eluent B: Acetonitril, Gradient: → 0.5 min  
98%A → 4.5 min 10%A → 6.5 min 10%A.

**Methode 2 (HPLC):** Säule: Kromasil C18 60\*2 mm, L-R Temperatur: 30°C; Fluss: 0.75 ml/min, Eluent A: 0.01 M H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, Eluent B: Acetonitril, Gradient: → 0.5 min 90%A → 4.5 min 10%A → 6.5 min 10%A.

5

**Methode 3 (HPLC):** Säule: Kromasil C18 60\*2 mm, L-R Temperatur: 30°C; Fluss: 0.75 ml/min; Eluent A: 0.005 M HClO<sub>4</sub>, Eluent B: Acetonitril, Gradient: → 0.5 min 98%A → 4.5 min 10%A → 6.5 min 10%A.

10

**Methode 4 (HPLC):** Säule: Symmetry C18 2.1x150 mm; Säulenofen: 50°C; Fluss: 0.6 ml/min; Eluent A: 0.6 g 30%ige Salzsäure/ 1 Wasser, Eluent B: Acetonitril, Gradient: 0.0 min 90%A → 4.0 min 10%A → 9 min 10%A.

15

**Methode 5 (LC-MS):** Instrument Micromass Quattro LCZ; Säule Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 µm; Temperatur: 40°C; Fluss: 0.5 ml/min; Eluent A: Acetonitril + 0.1% Ameisensäure, Eluent B: Wasser + 0.1% Ameisensäure, Gradient: 0.0 min 10%A → 4 min 90%A → 6 min 90%A

20

**Methode 6 (LC-MS):** Instrument Micromass Platform LCZ; Säule Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 µm; Temperatur: 40°C; Fluss: 0.5 ml/min; Eluent A: Acetonitril + 0.1% Ameisensäure, Eluent B: Wasser + 0.1% Ameisensäure, Gradient: 0.0 min 10%A → 4 min 90%A → 6 min 90%A.

25

**Methode 7 (LC-MS):** Instrument Micromass Quattro LCZ; Säule Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 µm; Temperatur: 40°C; Fluss: 0.5 ml/min; Eluent A: Acetonitril + 0.1% Ameisensäure, Eluent B: Wasser + 0.1% Ameisensäure, Gradient: 0.0 min 5%A → 1 min 5%A → 5 min 90%A → 6 min 90%A

30

**Methode 8 (HPLC):** Säule: 250\*4 mm, Kromasil 100, C-18, 5 µm; Temperatur: 40°C; Fluss: 1 ml/min; Eluent: Acetonitril 15% und 0.2 %ige Perchlorsäure 85%; UV-Detektion: 210 nm.

5           **Methode 9 (LC-MS):** Instrument: Waters Alliance 2790 LC; Säule: Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 µm; Eluent A: Wasser + 0.1% Ameisensäure, Eluent B: Acetonitril + 0.1% Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 5%B → 5.0 min 10%B → 6.0 min 10%B; Temperatur: 50°C; Fluss: 1.0 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

10           **Methode 10 (LC-MS):** ZMD Waters; Säule: Inertsil ODS3 50 mm x 2.1 mm, 3 µm; Temperatur: 40°C; Fluss: 0.5 ml/min; Eluent A: Wasser + 0.05 % Ameisensäure, Eluent B: Acetonitril + 0.05 % Ameisensäure, Gradient: 0.0 min 5%B → 12 min → 100 %B → 15 min 100%B.

15           **Methode 11 (LC-MS):** MAT 900, Finnigan MAT, Bremen; Säule: X-terra 50mm x 2.1 mm, 2.5 µm; Temperatur: 25°C; Fluss: 0.5 ml/min; Eluent A: Wasser + 0.01 % Ameisensäure, Eluent B: Acetonitril + 0.01 % Ameisensäure, Gradient: 0.0 min 10 %B → 15 min → 90 %B → 30 min 90%B.

20           **Methode 12 (LC-MS):** TSQ 7000, Finnigan MAT, Bremen; Säule: Inertsil ODS3 50 mm x 2.1 mm, 3 µm; Temperatur: 25°C; Fluss: 0.5 ml/min; Eluent A: Wasser + 0.05 % Ameisensäure, Eluent B: Acetonitril + 0.05 % Ameisensäure, Gradient: 0.0 min 15%B → 15 min → 100%B → 30 min 100%B.

25           **Methode 13 (LC-MS):** 7 Tesla Apex II mit externer Elektrospray-Ionenquelle, Bruker Daltronics; Säule: X-terra C18 50 mm x 2.1 mm, 2.5 µm; Temperatur: 25°C; Fluss: 0.5 ml/min; Eluent A: Wasser + 0.1 % Ameisensäure, Eluent B: Acetonitril + 0.1 % Ameisensäure, Gradient: 0.0 min 5%B → 13 min → 100%B → 15 min 100%B.

30           **Methode 14 (HPLC):** Säule: X-Terra™ der Firma Waters, RP<sub>8</sub>, 5 µm, 3.9×150 mm; Start: 95%A, 5%B; 12 min: 5%A, 95%B. Eluent A: Wasser + 0.01% Trifluoressigsäure; Eluent B: Acetonitril + 0.01 % Trifluoressigsäure; Fluss: 1.2 ml/min.

5           **Methode 15 (LC-MS):** Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2795; Säule: Merck Chromolith SpeedROD RP-18e 50x4.6mm; Eluent A: Wasser + 500 µl 50%ige Ameisensäure / l; Eluent B: Acetonitril + 500 µl 50%ige Ameisensäure / l; Gradient: 0.0 min 10%B → 3.0 min 95%B → 4.0 min 95%B; Ofen: 35 °C; Fluss: 0.0 min 1.0 ml/min → 3.0 min 3.0 ml/min → 4.0 min 3.0 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

10           **Methode 16 (LC-MS):** Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2795; Säule: Merck Chromolith SpeedROD RP-18e 50x4.6mm; Eluent A: Wasser + 500 µl 50%ige Ameisensäure / l; Eluent B: Acetonitril + 500 µl 50%ige Ameisensäure / l; Gradient: 0.0 min 10%B → 2.0 min 95%B → 4.0 min 95%B; Ofen: 35 °C; Fluss: 0.0 min 1.0 ml/min → 2.0 min 3.0 ml/min → 4.0 min 3.0 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

15           **Methode 17 (LC-MS):** Instrument: Micromass Platform LCZ mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Grom-SIL120 ODS-4 HE, 50 mm x 2.0 mm, 3 µm; Eluent A: 1 l Wasser + 1 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 1 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 100%A → 0.2 min 100%A → 2.9 min 30%A → 20           3.1 min 10%A → 4.5 min 10%A; Ofen: 55°C; Fluss: 0.8 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

25           **Methode 18 (LC-MS):** Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2795; Säule: Merck Chromolith SpeedROD RP-18e 50x4.6mm; Eluent A: Wasser + 500 µl 50%ige Ameisensäure / l; Eluent B: Acetonitril + 500 µl 50%ige Ameisensäure / l; Gradient: 0.0 min 10%B → 3.0 min 95%B → 4.0 min 95%B; Ofen: 35 °C; Fluss: 0.0 min 1.0 ml/min → 3.0 min 3.0 ml/min → 4.0 min 3.0 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

30           **Methode 19 (LC-MS):** Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2790; Säule: Grom-Sil 120 ODS-4 HE 50 mm x 2 mm, 3.0 µm; Eluent B:

Acetonitril + 0.05% Ameisensäure, Eluent A: Wasser + 0.05% Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 5%B → 2.0 min 40%B → 4.5 min 90%B → 5.5 min 90%; Ofen: 45 °C; Fluss: 0.0 min 0.75 ml/min → 4.5 min 0.75 ml/min → 5.5 min 1.25 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

5

**Methode 20 (LC-MS):** Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2790; Säule: Uptisphere C 18, 50 mm x 2.0 mm, 3.0 µm; Eluent B: Acetonitril + 0.05% Ameisensäure, Eluent A: Wasser + 0.05% Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 5%B → 2.0 min 40%B → 4.5 min 90%; Ofen: 45 °C; Fluss: 0.0 min 0.75 ml/min → 4.5 min 0.75 ml/min → 5.5 min 1.25 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

10

**Methode 21 (LC-MS):** Instrument: Micromass Quattro LCZ mit HPLC Agilent Serie 1100 ; Säule: UPTISPHERE HDO, 50 mm x 2.0 mm, 3 µm; Eluent A: 1 l Wasser + 1 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 1 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 100%A → 0.2 min 100%A → 2.9 min 30%A → 3.1 min 10%A → 4.5 min 10%; Ofen: 55°C; Fluss: 0.8 ml/min; UV-Detektion: 208-400 nm.

15

20

**Methode 22 (LC-MS):** Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; Säule: Grom-Sil 120 ODS-4 HE 50x2 mm, 3.0 µm; Eluent A: Wasser + 500 µl 50%ige Ameisensäure / 1, Eluent B: Acetonitril + 500 µl 50%ige Ameisensäure / 1; Gradient: 0.0 min 0%B → 2.9 min 70%;B → 3.1 min 90%;B → 4.5 min 90%;B; Ofen: 50 °C; Fluss: 0.8 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

25

30

**Methode 23 (LC-MS):** Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2795; Säule: Phenomenex Synergi 2µ Hydro- RP Mercury 20x4 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90%;A (Fluss: 1 ml/min) → 2.5 min 30%;A (Fluss: 2 ml/min) → 3.0 min 5%;A (Fluss: 2 ml/min) → 4.5 min 5%;A (Fluss: 2 ml/min); Ofen: 50°C; UV-Detektion: 210 nm.

5           **Methode 24 (LC-MS):** Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; Säule: Phenomenex Synergi 2 $\mu$  Hydro- RP Mercury 20x4 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90%A (Fluss: 1 ml/min) → 2.5 min 30%A (Fluss: 2 ml/min) → 3.0 min 5%A (Fluss: 2 ml/min) → 4.5 min 5%A (Fluss: 2 ml/min); Ofen: 50°C; UV-Detektion: 210 nm.

10           **Methode 25 (LC-MS):** Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; Säule: Grom-Sil 120 ODS-4 HE 50x2 mm, 3.0  $\mu$ m; Eluent A: Wasser + 500  $\mu$ l 50%ige Ameisensäure / l, Eluent B: Acetonitril + 500  $\mu$ l 50%ige Ameisensäure / l; Gradient: 0.0 min 70%B → 4.5 min 90%B; Ofen: 50 °C, Fluss: 0.8 ml/min, UV-Detektion: 210 nm.

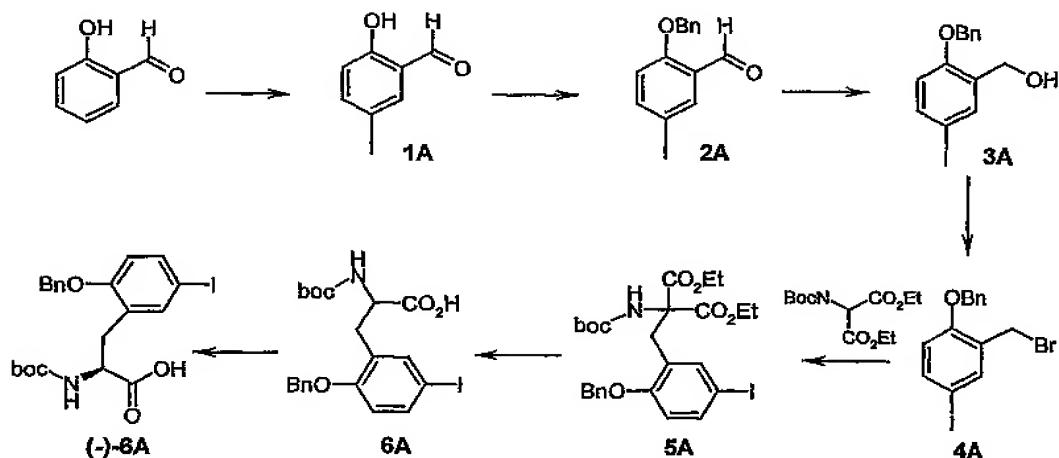
15           **Methode 26 (LC-MS):** Instrument: Micromass Quattro LCZ, mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Grom-SIL120 ODS-4 HE, 50 mm x 2.0 mm, 3  $\mu$ m; Eluent A: 1 l Wasser + 1 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 1 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 100%A → 0.2 min 100%A → 2.9 min 30%A → 3.1 min 10%A → 4.5 min 10%A; Ofen: 55°C; Fluss: 0.8 ml/min; UV-Detektion: 208-400 nm.

### Chemische Synthese der Beispiele

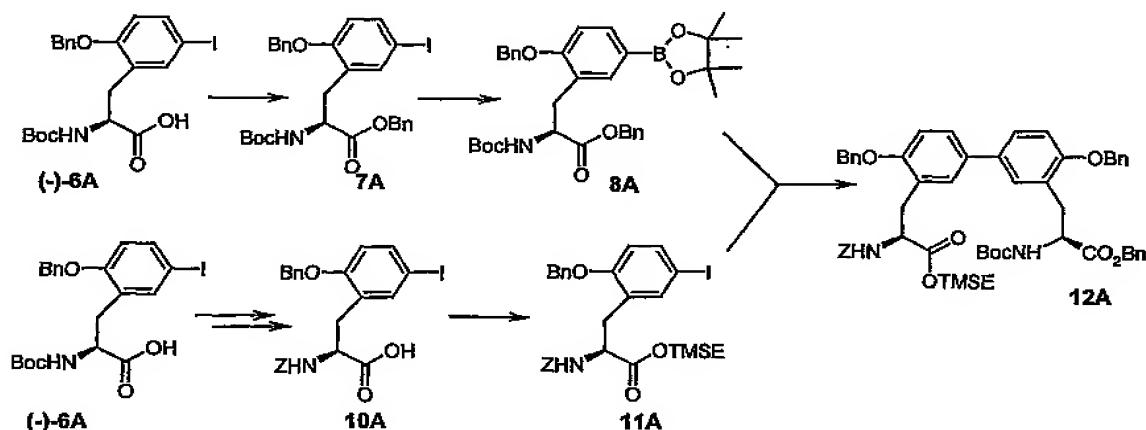
#### Synthese der Ausgangsverbindungen:

25           Synthese von substituierten Phenylalaninderivaten am Beispiel von (-)-3-(2-Benzylxy-5-iodophenyl)-2(S)-*tert*-butoxycarbonylamino-propionsäure [(-)-6A]

- 64 -



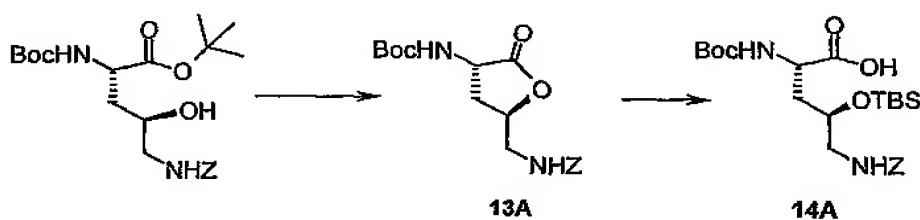
Synthese von geschützten Biphenyl-bisaminosäuren am Beispiel von 2(S)-Benzyl-oxycarbonylamino-3-[4,4'-bis-benzyloxy-3'-(2(S)-benzyloxycarbonyl-2(S)-*tert*-butoxycarbonyl-amino-ethyl)-biphenyl-3-yl]-propionsäure-2(S)-trimethylsilanyl-ethyl-ester (12A)



10

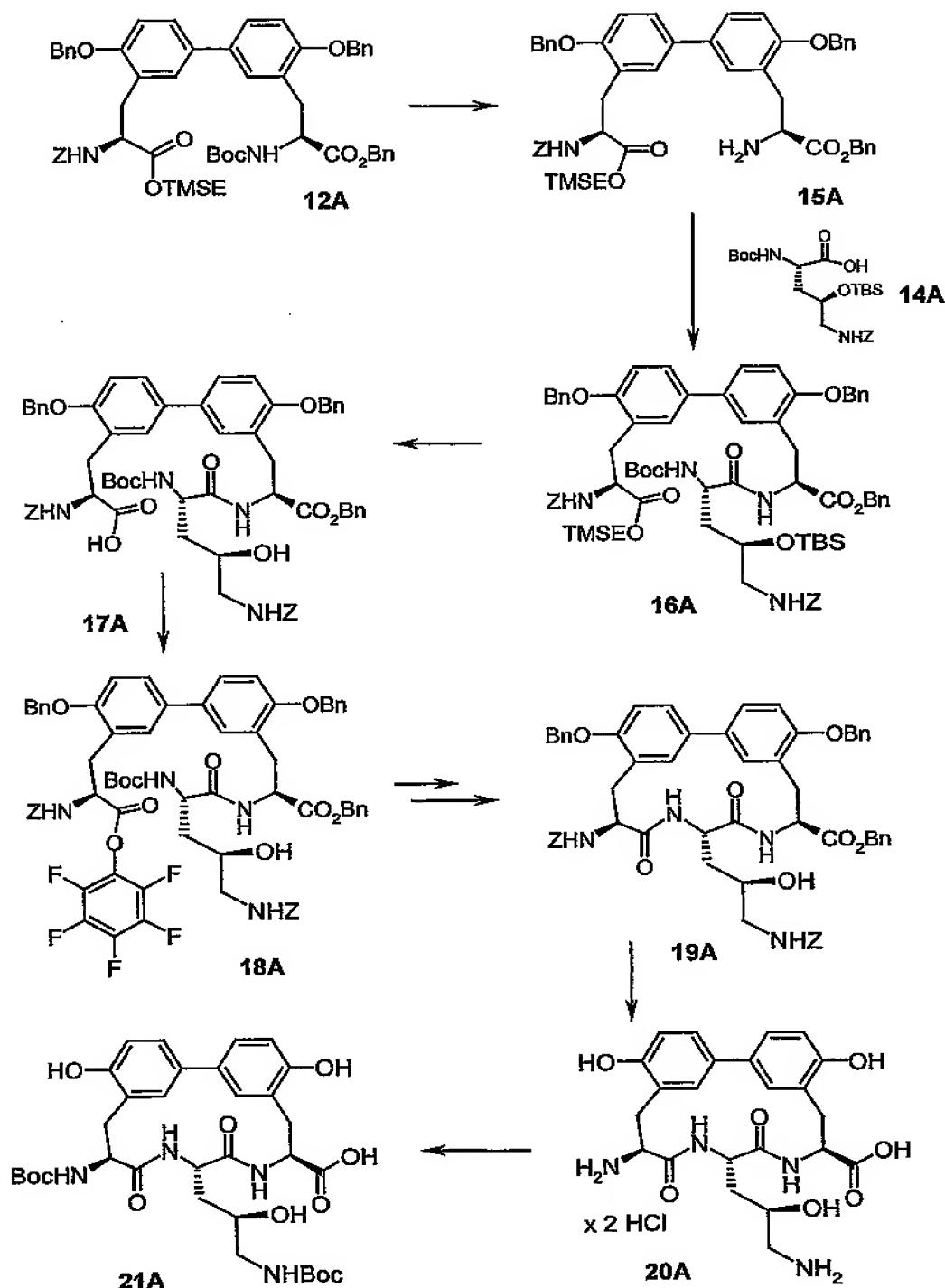
Synthese geschützter Hydroxyornithinderivate am Beispiel von 5-Benzylloxycarbonylamino-2(S)-*tert*-butoxycarbonylamino-4(R)-(tert-butyldimethylsilyloxy)-pentansäure (14A)

- 65 -



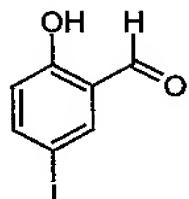
Synthese geschützter Biphenomycin-Derivate am Beispiel von (8*S*,11*S*,14*S*)-14-  
[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-11-{(2*R*)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-2-hydroxy-  
5 propyl}-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1<sup>2,6</sup>]heneicos-  
1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carbonsäure (21A)

- 66 -



AusgangsverbindungenBeispiel 1A**2-Hydroxy-5-iod-benzaldehyd**

5

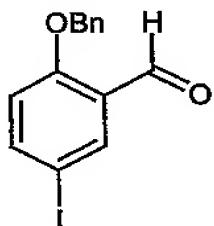


Zu einer Lösung von 188 g (1.54 mol) Salicylaldehyd in 1 l wasserfreiem Dichlormethan in einem ausgeheizten Kolben wird eine Lösung von 250 g (1.54 mol) Iodchlorid in 600 ml wasserfreiem Dichlormethan unter Argon über 2 h zugetropft.  
10 Nach 3 Tagen Rühren bei RT wird eine gesättigte wässrige Natriumsulfit-Lösung unter kräftigem Rühren hinzugegeben. Die organische Phase wird abgetrennt, einmal mit Wasser und gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird eingedampft und der Rückstand aus Essigsäureethylester umkristallisiert. Man erhält 216 g (57% d. Th.) des Produktes.  
15

LC-MS (ESI, Methode 10):  $m/z = 246$  ( $M-H^-$ ).

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 6.7$  (d, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.85 (d, 1H), 9.83 (s, 1H), 10.95 (s, 1H).

20

Beispiel 2A**2-Benzylxy-5-iodbenzaldehyd**

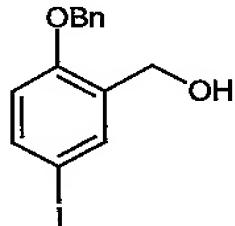
Zu einer Lösung von 100 g (0.40 mol) 2-Hydroxy-5-iodbenzaldehyd (Beispiel 1A) in 1.5 l Dimethylformamid werden 67.2 g (0.48 mol) Kaliumcarbonat und nach wenigen Minuten 51 ml (0.44 mol) Benzylchlorid hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 24 h bei 120°C unter Rückfluss gerührt. Nach weiteren 24 h Röhren bei RT und Zugabe von 1.5 l Wasser kristallisiert ein Feststoff aus. Der Niederschlag wird abgesaugt, zweimal mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Der Feststoff wird aus 230 ml Ethanol umkristallisiert. Man erhält 122.9 g (90% d. Th.) des Produktes.

10 LC-MS (ESI, Methode 10):  $m/z = 338 (\text{M}+\text{H})^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 5.18$  (s, 2H), 6.84 (d, 1H), 7.33-7.45 (m, 5H), 7.78 (dd, 1H), 8.12 (d, 1H), 10.4 (s, 1H).

### Beispiel 3A

15 (2-Benzylxyloxy-5-iod-phenyl)-methanol

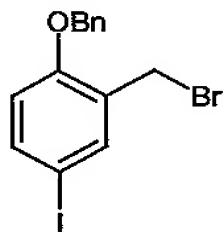


Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 33.98 g (100.5 mmol) 2-Benzylxyloxy-5-iodbenzaldehyd (Beispiel 2A) in 200 ml Dichlormethan werden 100 ml einer 1 M Diisobutylaluminiumhydrid-Lösung in Dichlormethan zugegeben. Nach 2 h Röhren bei 0°C wird unter Kühlung eine gesättigte Kaliumnatriumtartrat-Lösung hinzugegeben (stark exotherme Reaktion) und das Reaktionsgemisch 2 h weitergerührt. Nach Abtrennung der Phasen wird die organische Phase zweimal mit Wasser und einmal mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abgedampft. Man erhält 31.8 g (93% d. Th.) des Produktes.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.17 (t, 1H), 4.68 (d, 2H), 5.1 (s, 2H), 6.72 (d, 1H), 7.32-7.42 (m, 5H), 7.54 (dd, 1H), 7.63 (d, 1H).

### Beispiel 4A

5      **1-Benzylxy-2-brommethyl-4-iodbenzol**

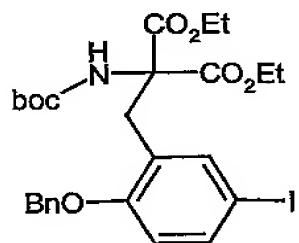


Zu einer Lösung von 35 g (103 mmol) (2-Benzylxy-5-iod-phenyl)-methanol (Beispiel 3A) in 350 ml Toluol werden bei 40°C 3.3 ml (35 mmol) Phosphortribromid hinzugeropft. Innerhalb von 15 min wird die Temperatur des Reaktionsgemisches auf 100°C erhöht und weitere 10 min bei dieser Temperatur geführt. Nach Abkühlung werden die beiden Phasen getrennt. Die organische Phase wird zweimal mit destilliertem Wasser und einmal mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Die Ausbeute beträgt 41 g (99% d. Th.).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 4.45 (s, 2H), 5.06 (s, 2H), 7.30 (m, 8H).

### Beispiel 5A

20      **2-(2-Benzylxy-5-iod-benzyl)-2-*tert*-butoxycarbonylamino-malonsäure-diethylester**



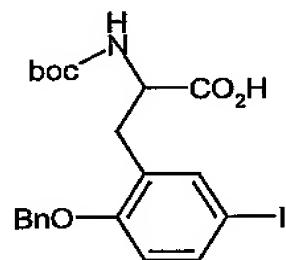
Zu einer Lösung von 28 g (101.7 mmol) 2-[*N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]malonsäure-diethylester und 7.9 ml (101.7 mmol) Natriumethylat in 300 ml Ethanol werden 41 g (101.7 mmol) von 1-Benzylxyloxy-2-brommethyl-4-iodbenzol (Beispiel 5A) hinzugegeben. Nach 3 h Rühren bei RT saugt man das ausgefallene Produkt ab. Nach Trocknung im Vakuum werden 55 g (90% d. Th.) Produkt isoliert.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.12 (t, 6 H), 1.46 (s, 9H), 3.68 (s, 2H), 3.8-3.9 (m, 2H), 4.15-4.25 (m, 2H), 5.0 (s, 2H), 5.7 (s, 1H), 6.58 (d, 1H), 7.28-7.4 (m, 6H), 7.4 (dd, 1H).

10

#### Beispiel 6A

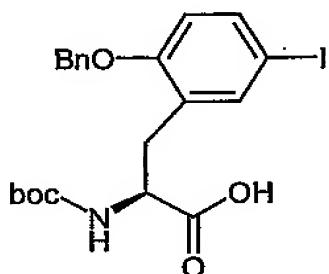
(+/-)-3-(2-Benzylxyloxy-5-iod-phenyl)-2-*tert*-butoxycarbonylamino-propionsäure



15

Zu einer Suspension von 58 g (97 mmol) 2-(2-Benzylxyloxy-5-iod-benzyl)-2-*tert*-butoxycarbonylamino-malonsäurediethylester (Beispiel 5A) in 800 ml eines Gemisches von Ethanol und Wasser (7:3) werden 400 ml 1 N Natronlauge hinzugegeben. Nach 3 h unter Rückfluss wird der pH-Wert der Reaktionsmischung nach Abkühlung auf Raumtemperatur mit konz. Salzsäure auf ca. pH 2 eingestellt. Die Reaktionsmischung wird eingedampft. Der Rückstand wird in MTBE und Wasser aufgenommen. Die wässrige Phase wird dreimal mit MTBE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt. Nach Trocknung im Vakuum erhält man 47 g (97% d. Th.) des Produkts.

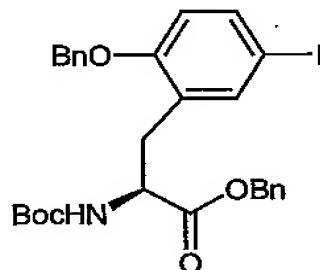
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO): δ = 1.32 (s, 9H), 2.68 (dd, 1H), 3.18 (dd, 1H), 4.25 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 6.88 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.30-7.40 (m, 3 H), 7.45-7.55 (m, 3 H).

Beispiel (-)-6A**3-(2-Benzylxy-5-iod-phenyl)-2(S)-tert-butoxycarbonylamino-propionsäure**

5

Das Racemat aus Beispiel 6A [(+/-)-3-(2-Benzylxy-5-iod-phenyl)-2(S)-tert-butoxycarbonylamino-propionsäure] wird an einer chiralen stationären Kieselgelphase, basierend auf dem Selektor aus Poly(*N*-Methacryloyl-L-Leucin-dicyclopropylmethylamid), mit einem Gemisch aus *i*-Hexan/Ethylacetat als Elutionsmittel getrennt. Das zuerst eluierte Enantiomer (98.9% ee) ist in Dichlormethan rechtsdrehend ([ $\alpha$ ] <sub>D</sub><sup>21</sup>: + 3.0°, c = 0.54, Dichlormethan) und entspricht dem (*R*)-Enantiomer Beispiel (+)-6A, wie durch Einkristallröntgenstrukturanalyse bestimmt wurde. Die Reinheit des zweiten, linksdrehenden Enantiomers Beispiel (-)-6A, d.h. des (*S*)-Enantiomers, beträgt > 99% ee.

10

Beispiel 7A**3-(2-Benzylxy-5-iod-phenyl)-2(S)-tert-butoxycarbonylamino-propionsäure  
benzylester**

20

Unter Argon werden 10 g (20.11 mmol) (-)-3-(2-Benzylxy-5-iod-phenyl)-2(S)-*tert*-butoxycarbonylamino-propionsäure [Beispiel (-)-6A] in 200 ml Acetonitril gelöst. Dazu werden 246 mg (2.01 mmol) 4-Dimethylaminopyridin und 4.16 ml (40.22 mmol) Benzylalkohol hinzugefügt. Die Mischung wird auf -10°C abgekühlt und mit 4.63 g (24.13 mmol) EDC versetzt. Man lässt alles langsam auf RT kommen und röhrt über Nacht. Nach ca. 16 h wird das Gemisch im Vakuum einrotiert und der Rückstand säulenchromatographisch an Silicagel (Laufmittel: Dichlormethan) gereinigt. Ausbeute: 10.65 g (88% d. Th.).

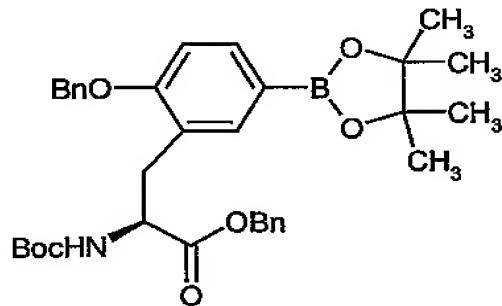
HPLC (Methode 3):  $R_t = 6.03$  min; LC-MS (Methode 9):  $R_t = 4.70$  min

MS (DCI):  $m/z = 605$  ( $M+NH_4^+$ ).

$^1H$ -NMR (200 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 1.38$  (s, 9H), 2.97 (dd, 1H), 3.12 (dd, 1H), 4.50-4.70 (m, 1H), 5.00-5.10 (m, 4H), 5.22 (d, 1H), 6.64 (d, 1H), 7.28-7.36 (m, 7H), 7.37-7.52 (m, 5H).

### 15 Beispiel 8A

**3-[2-Benzylxy-5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-2(S)-*tert*-butoxycarbonylamino-propionsäurebenzylester**



Zu einer Lösung von 10.30 g (17.53 mol) 3-(2-Benzylxy-5-iod-phenyl)-2(S)-*tert*-butoxycarbonylamino-propionsäurebenzylester (Beispiel 7A) in 70 ml DMSO werden 5.15 g (52.60 mmol) Kaliumacetat zugegeben. Die Mischung wird deoxygeniert, indem durch die kräftig gerührte Lösung 15 min lang Argon durchgeleitet wird. Dann werden 5.17 g (20.16 mmol) Bis(pinacolato)diboran und 515 mg (0.70 mmol) Bis(diphenylphosphino)ferrocenpalladium(II)chlorid zugegeben. Unter

leichtem Argonstrom wird nun auf 80°C erhitzt und nach 6 h wieder abgekühlt. Die Mischung wird säulenchromatographisch an Silicagel (Laufmittel: Dichlormethan) gereinigt. Vorhandene Reste an DMSO werden per Kugelrohrdestillation abgetrennt. Der Rückstand wird erneut säulenchromatographisch an Silicagel (Laufmittel: Cyclohexan:Ethylacetat 4:1) gereinigt.

Ausbeute: 8.15 g (79% d. Th.).

HPLC (Methode 3):  $R_t = 6.26$  min.

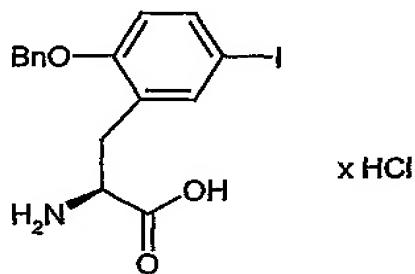
LC-MS (Methode 6):  $R_t = 5.93$  und 6.09 min.

MS (EI):  $m/z = 588$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>10</sup>  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.26$  (s, 6H), 1.33 (s, 9H), 1.36 (s, 6H), 2.91-3.10 (m, 1H), 3.12-3.28 (m, 1H), 4.49-4.68 (m, 1H), 5.05 (dd, 2H), 5.11 (dd, 2H), 5.30 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.27-7.37 (m, 7H), 7.38-7.42 (m, 3H), 7.55-7.62 (m, 1H), 7.67 (dd, 1H).

### 15 Beispiel 9A

#### 2(S)-Amino-3-(2-benzyloxy-5-iod-phenyl)-propionsäure Hydrochlorid



<sup>20</sup> 12 g (24.13 mmol) 3-(2-Benzyl-5-iod-phenyl)-2(S)-tert-butoxycarbonylamino-propionsäure [Beispiel (-)-6A] werden unter Argon in 60 ml 4 M Salzsäure-Lösung in Dioxan gegeben und 2 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wird eingeeengt und im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 10.47 g (100 % d. Th.).

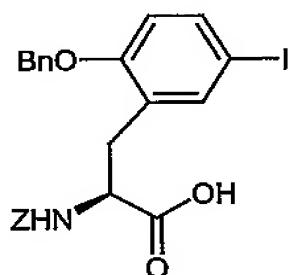
<sup>25</sup> HPLC (Methode 3):  $R_t = 4.10$  min.

MS (EI):  $m/z = 398$  ( $M+H-\text{HCl}$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.17-3.31 (m, 1H), 3.33-3.47 (m, 1H), 4.22 (t, 1H), 5.13 (s, 2H), 6.69 (d, 1 H), 7.24-7.40 (m, 2H), 7.41-7.45 (m, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 8.66 (br.s, 2H).

5      **Beispiel 10A**

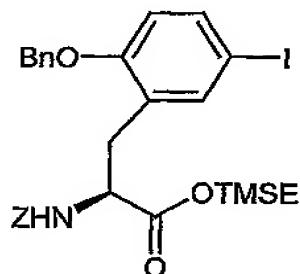
**2(S)-Benzylloxycarbonylamino-3-(2-benzyloxy-5-iod-phenyl)-propionsäure**



- 10     Eine Lösung aus 10.46 g (24.13 mmol) 2(S)-Amino-3-(2-benzyloxy-5-iod-phenyl)-propionsäure Hydrochlorid (Beispiel 9A) in DMF wird mit 9.25 ml (53.09 mol) N,N-Diisopropylethylamin versetzt. Dazu gibt man 6.615 g (26.54 mmol) N-(Benzylloxycarbonyl)succinimid (Z-OSuc) zu. Die resultierende Lösung wird über Nacht gerührt und dann im Vakuum einrotiert. Der Rückstand wird in Dichlormethan aufgenommen und jeweils zweimal mit 0.1 N Salzsäurelösung und gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung ausgeschüttelt. Die organische Phase wird getrocknet, filtriert und eingeengt. Die Mischung wird durch Säulen-chromatographie an Silicagel (Laufmittel: Cyclohexan/Diethylether 9:1 bis 8:2) gereinigt.
- 15     20     Ausbeute: 8.30 g (65% d. Th.).
- HPLC (Methode 3): R<sub>t</sub> = 5.01 min.
- MS (EI): m/z = 532 (M+H)<sup>+</sup>.
- <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO): δ = 3.14-3.3 (m, 2 H), 4.25-4.45 (m, 1H), 4.97 (s, 2H), 5.14 (s, 2H), 6.88 (d, 1 H), 7.20-7.56 (m, 12 H), 7.62 (d, 1 H), 12.73 (br.s, 1H).

**Beispiel 11A**

**2(S)-Benzylloxycarbonylamino-3-(2-benzylxy-5-iod-phenyl)-propionsäure-(2-trimethylsilyl)-ethylester**



5

8.35 g (15.7 mmol) 2(S)-Benzylloxycarbonylamino-3-(2-benzylxy-5-iod-phenyl)-propionsäure (Beispiel 10A) werden in 150 ml THF vorgelegt und mit 2.14 g (18.07 mmol) 2-Trimethylsilylethanol und 250 mg (2.04 mmol) 4-Dimethylaminopyridin versetzt. Die Mischung wird auf 0° abgekühlt und mit 2.38 g (2.95 ml, 18.86 mmol) *N,N*-Diisopropylcarbodiimid, gelöst in 40 ml THF, versetzt. Es wird über Nacht bei RT geführt und zur Aufarbeitung im Vakuum einrotiert. Der Rückstand wird in Dichlormethan aufgenommen und jeweils zweimal mit 0.1 N Salzsäurelösung und gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung ausgeschüttelt. Die organische Phase wird getrocknet, filtriert und eingeengt. Die Mischung wird säulenchromatographisch (Silicagel, Laufmittel: Cyclohexan/Diethylether 9:1 bis 8:2) gereinigt.

Ausbeute: 8.2 g (83% d. Th.).

HPLC (Methode 3): R<sub>t</sub> = 6.42 min

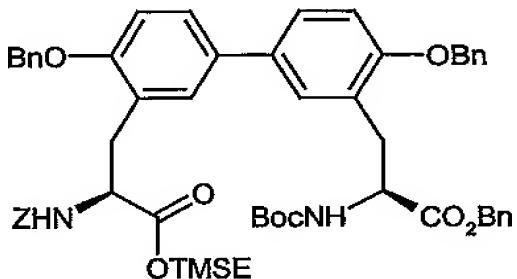
MS (EI): m/z = 532 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.01 (s, 9H), 0.88 (t, 2H), 2.96 (dd, 1H), 3.13 (dd, 1H), 4.04-4.17 (m, 2H), 4.51-4.62 (m, 1H), 4.95-5.05 (m, 4H), 5.44 (d, 1H), 6.64 (d, 1H), 7.25-7.33 (m, 7 H), 7.37 (dd, 4H), 7.45 (dd, 1H).

**Beispiel 12A**

2(S)-Benzylloxycarbonylamino-3-[4,4'-bis-benzyloxy-3'-(2(S)-benzyloxycarbonyl-2-*tert*-butoxycarbonylamino-ethyl)-biphenyl-3-yl]-propionsäure-2-(trimethylsilyl)-ethylester

5

**Methode A:**

Zu einer Lösung von 0.316 g (0.5 mmol) 2(S)-Benzylloxycarbonylamino-3-(2-benzyl-oxy-5-iod-phenyl)-propionsäure-(2-trimethylsilyl)-ethylester (Beispiel 11A) in 2.5 ml entgastem DMF werden unter Argon bei RT 45.8 mg (0.05 mmol) Bis(diphenylphosphino)ferrocen-palladium(II)chlorid ( $PdCl_2(dppf)$ ) und 0.325 g (1.0 mmol) Cäsiumcarbonat hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird auf 40°C erhitzt. Innerhalb von 30 min wird eine Lösung von 0.294 g (0.5 mmol) 3-[2-Benzyl-oxy-5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-2(S)-*tert*-butoxycarbonylamino-propionsäurebenzylester (Beispiel 8A) in 2.5 ml entgastem DMF zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 4 h bei 40°C und weitere 2 h bei 50°C gerührt. Das Lösungsmittel wird eingedampft und der Rückstand in Essigsäureethylester aufgenommen. Die organische Phase wird zweimal mit Wasser ausgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Das Rohprodukt wird durch Kieselgelchromatographie mit Dichlormethan/Essigsäureethylester (30/1) gereinigt. Man erhält 0.320 g (66% d. Th.) des Produktes.

**Methode B:**

Eine Lösung von 6.99 g (11.06 mmol) 2(S)-Benzylloxycarbonylamino-3-(2-benzyl-oxy-5-iod-phenyl)-propionsäure-(2-trimethylsilyl)-ethylester (Beispiel 11A)

und 6.50 g (11.06 mmol) 3-[2-Benzylxyloxy-5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-2(S)-*tert*-butoxycarbonylamino-propionsäurebenzylester (Beispiel 8A) in 40 ml DMF wird entgast, indem Argon durchgeleitet wird (ca. 30 min). Anschließend gibt man 812 mg (1.11 mmol) Bis(diphenylphosphino)ferrocen-5 palladium(II)chlorid ( $PdCl_2(dppf)$ ) und 7.21 g (22.13 mmol) Cäsiumcarbonat dazu. Das Reaktionsgemisch wird mit Argon leicht überströmt und für 2.5 h auf 80°C erhitzt. Die Mischung wird abgekühlt und säulenchromatographisch an Silicagel (Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 7:3) gereinigt. Vor der kompletten Einengung zur Trockne wird die Mischung mit Diisopropylether versetzt. Die entstandenen Kristalle werden abgesaugt und im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 6.54 g (61% d. Th.).

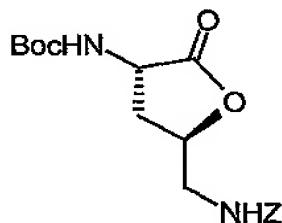
HPLC (Methode 3):  $R_t = 7.65$  min

MS (EI):  $m/z = 987$  ( $M+Na$ ),  $965$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 0.00$  (s, 9H), 0.90 (t, 2H), 1.37 (s, 9H), 3.02-3.35 (m, 4H) 4.06-4.25 (m, 2H), 4.55-4.73 (m, 2H), 4.98-5.18 (m, 8H), 5.40 (d, 1H), 5.63 (d, 1H), 6.88-7.00 (m, 2H), 7.19-7.39 (m, 20H), 7.42-7.53 (m, 4H).

### Beispiel 13A

20  $N^a$ -(*tert*-Butoxycarbonyl)- $N^e$ (benzyloxycarbonyl)-(2S,4R)-hydroxyornithin-lacton



Eine Lösung von 7.60 g (17.3 mmol) 5-Benzylxyloxy carbonylamino-2(S)-*tert*-butoxycarbonylamino-4(R)-hydroxy-pentansäure-*tert*-butylester (Darstellung beschrieben in 25 *Org. Lett.*, 2001, 3, 20, 3153-3155) in 516 ml Dichlormethan und 516 ml Trifluoressigsäure wird 2 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird eingedampft.

Das zurückbleibende Rohprodukt wird in 2.6 l wasserfreiem Methanol gelöst und unter Röhren bei 0°C werden 6.3 g (28.8 mmol) Di-*tert*-Butyldicarbonat und 7.3 ml (52.43 mmol) Triethylamin hinzugegeben. Nach 15 h wird die Reaktionslösung eingedampft und der Rückstand in 1 l Essigsäureethylester aufgenommen. Nach 5 Trennung der Phasen wird die organische Phase zweimal mit einer 5%-igen Zitronensäure-Lösung, zweimal mit Wasser und einmal mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung ausgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Das Rohprodukt wird durch Kieselgelchromatographie mit Toluol/Aceton (5/1) gereinigt. Man erhält 4.92 g (78% d. Th.) des Produktes.

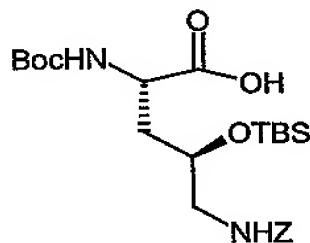
10 LC-HR-FT-ICR-MS (Methode13): ber. für C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub> (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup> 382.19726  
gef. 382.19703.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.45 (s, 9H), 2.3-2.4 (m, 1H), 2.45-2.55 (m, 1H), 3.3-3.4 (m, 1H), 3.5-3.6 (m, 1H), 4.17-4.28 (m, 1H), 4.7-4.8 (m, 1H), 5.0-5.15 (m, 4H), 7.3-7.4 (m, 5H).

15

#### Beispiel 14A

**5-Benzylloxycarbonylamino-2(S)-*tert*-butoxycarbonylamino-4(R)-(*tert*-butyl-dimethyl-silyloxy)-pentansäure**



20

#### Methode A:

Zu einer Lösung von 0.73 g (2 mmol) *N*<sup>a</sup>-(*tert*-Butoxycarbonyl)-*N*<sup>c</sup>(benzylloxycarbonyl)-(2*S*,4*R*)-hydroxyornithinlacton (13A) in 50 ml 1,4-Dioxan werden bei 0°C 25 2 ml 1 M Natronlauge hinzugegeben. Die Reaktionslösung wird 2 h gerührt und dann eingedampft. Der Rückstand wird in 50 ml Dichlormethan aufgenommen. Zu dieser Lösung werden 1.12 ml (8 mmol) Triethylamin hinzugegeben und nach einer kurzen

Zeit 1.38 ml (6 mmol) Trifluormethansulfonsäure-*tert*-butyl-dimethylsilylester zuge-  
tropft. Nach 3 h Röhren bei RT wird das Reaktionsgemisch mit Dichlormethan  
verdünnt. Die organische Phase wird mit 1 N Natriumbicarbonat-Lösung gewaschen,  
über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt wird in 7.4 ml 1,4-  
5 Dioxan gelöst und mit 36.2 ml 0.1 N Natronlauge versetzt. Nach 3 h Röhren bei RT  
wird die Reaktionslösung eingedampft und der Rückstand in Wasser und Essig-  
säureethylester aufgenommen. Die organische Phase wird dreimal mit  
Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  
Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Man erhält 0.90 g (90% d. Th.) des  
10 Produktes.

Methode B:

Eine Lösung von 14.0 g (38 mmol) 2(*S*)-*tert*-Butoxycarbonylamino-4(*R*)-hydroxy-5-  
nitro-pentansäure-benzylester in 840 ml Ethanol/Wasser 9/1 wird mit 1.96 g Palladium  
15 auf Kohle (10%ig) versetzt und unter Normaldruck 24 h bei RT hydriert. Es wird über Kieselgur filtriert, und das Filtrat wird mit 14.7 g (114 mmol) Diisopropylethylamin versetzt. Anschließend werden 11.4 g (45.6 mmol) *N*-(Benzylloxycarbonyloxy)-succinimid hinzugegeben, und es wird 4 h bei RT gerührt.  
Die Lösung wird eingeengt, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und zweimal mit 0.1 N Salzsäure ausgeschüttelt. Die organische Phase wird abgetrennt  
20 und mit 14.7 g (114 mmol) Diisopropylamin alkalisch gestellt. Die Lösung wird auf 0°C gekühlt, mit 30.1 g (114 mmol) Trifluormethansulfonsäure-dimethyl-*tert*-butyl-silylester versetzt und bei RT 2.5 h gerührt. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Der Rückstand wird in 50 ml Dioxan gelöst, mit 200 ml 0.1N  
25 Natronlauge versetzt und 3 h bei RT gerührt. Es wird mehrmals mit Essig-  
säureethylester extrahiert, die gesammelten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/Ethanol 20/1, 9/1). Man erhält  
30 8.11 g (43% d. Th.) des Produkts.

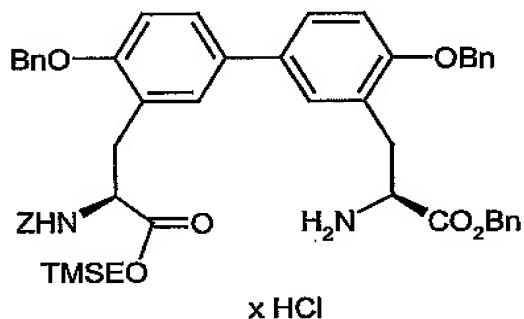
MS (ESI): m/z = 497 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

- 80 -

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 0.00 (s, 6H), 0.99 (s, 9H), 1.33 (s, 9H), 1.59 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 2.75-3.15 (m, 2H), 3.81 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 4.96 (m, 2H), 7.04 (d, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.30 (m, 5H), 12.37 (br. s, 1H).

5      **Beispiel 15A**

**3-[3'-(2(S)-Amino-2-benzyloxycarbonyl-ethyl)-4,4'-bis-benzyloxy-biphenyl-3-yl]-2(S)-benzyloxycarbonylamino-propionsäure-2-(trimethylsilyl)-ethylester Hydrochlorid**



10

Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 2.65 g (2.75 mmol) 2(S)-Benzylloxycarbonylamino-3-[4,4'-bis-benzyloxy-3'-(2(S)-benzyloxycarbonyl-2-tert-butoxycarbonylamino-ethyl)-biphenyl-3-yl]-propionsäure-2-(trimethylsilyl)-ethylester (Beispiel 12A) in 50 ml wasserfreiem Dioxan werden 50 ml einer 4 M Salzsäure-Dioxan-Lösung über ca. 20 min hinzugegeben. Nach 3 h Rühren wird die Reaktionslösung eingedampft und im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 100% d. Th.

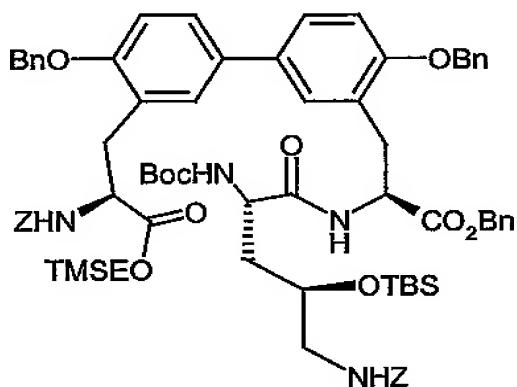
HPLC (Methode 3): R<sub>f</sub> = 5.96 min.

20      MS (EI): m/z = 865 (M+H)<sup>+</sup>.

**Beispiel 16A**

2(S)-[5-Benzylloxycarbonylamino-2(S)-*tert*-butoxycarbonylamino-4(R)-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-pentanoylamino]-3-{4,4'-bis-benzylloxy-3'-(2(S)-benzyl-oxycarbonylamino-2-(2-trimethylsilyl-ethoxycarbonyl)-ethyl)-biphenyl-3-yl}-propionsäurebenzylester

5



Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 0.520 g (0.58 mmol) 3-[3'-(2(S)-Amino-2-benzylloxycarbonyl-ethyl)-4,4'-bis-benzylloxy-biphenyl-3-yl]-2(S)-benzylloxycarbonylamino-propionsäure-(2-trimethylsilyl)-ethylester Hydrochlorid (Beispiel 15A) und 0.287 g (0.58 mmol) 5-Benzylloxycarbonylamino-2(S)-*tert*-butoxycarbonylamino-4(R)-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-pentansäure (Beispiel 14A) in 7.3 ml wasserfreiem DMF werden 0.219 g (0.58 mmol) HATU und 0.082 g (0.63 mmol) 10 *N,N*-Diisopropylethylamin hinzugegeben. Nach 30 min Rühren bei 0°C werden zusätzliche 0.164 g (1.26 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 15 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird dann eingedampft und der Rückstand in Essigsäureethylester aufgenommen. Die organische Phase wird dreimal mit Wasser und einmal mit gesättigter wässriger 15 Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Das Rohprodukt wird durch Kieselgelchromatographie mit Dichlormethan/Essigsäureethylester (Gradient 30/1→20/1→10/1) gereinigt. Man erhält 533 mg (66% d. Th.) des Produktes.

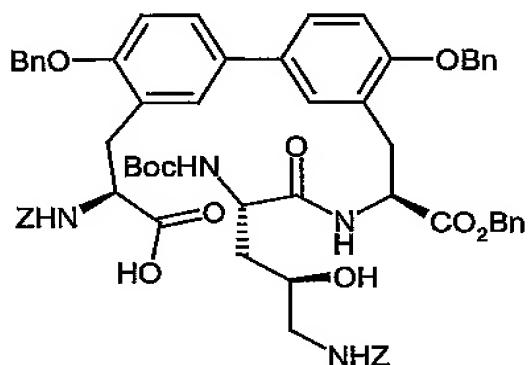
20

LC-MS (ESI, Methode 12): m/z = 1342 (M+H)<sup>+</sup>, 1365 (M+Na)<sup>+</sup>.

**Beispiel 17A**

2(S)-Benzylloxycarbonylamino-3-{4,4'-bis-benzyloxy-3'-[2(S)-benzyloxycarbonyl-2-(5-benzylloxycarbonylamino-2(S)-*tert*-butoxycarbonylamino-4(R)-hydroxy-pentanoylamino)-ethyl]-biphenyl-3-yl}-propionsäure

5

**Methode A:**

10 Zu einer Lösung von 0.360 g (0.27 mmol) 2(S)-[5-Benzylloxycarbonylamino-2(S)-*tert*-butoxycarbonylamino-4(R)-(tert-butyldimethylsilyloxy)-pentanoylamino]-3-{4,4'-bis-benzyloxy-3'-[2(S)-benzyloxycarbonylamino-2-(2-trimethylsilyl-ethoxy-carbonyl)-ethyl]-biphenyl-3-yl}-propionsäurebenzylester (Beispiel 16A) in 22.5 ml wasserfreiem DMF werden 0.80 ml einer 1.0 M Lösung von Tetra-butylammoniumfluorid in THF hinzugegeben. Nach 1 h Rühren bei RT wird das Reaktionsgemisch auf 0°C gekühlt und mit Wasser versetzt. Nach Zugabe von Essigsäureethylester werden die Phasen getrennt. Die organische Phase wird mit einer 1.0 M Lösung Kaliumhydrogensulfat gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Man erhält 0.331 g des Rohproduktes. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

20 LC-MS (ESI, Methode 10): m/z = 1129 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

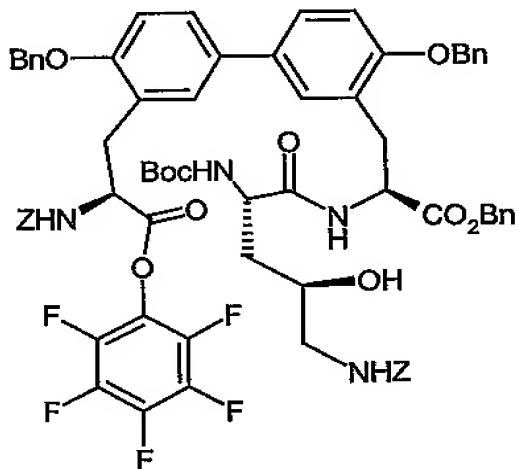
LC-HR-FT-ICR-MS: ber. für C<sub>65</sub>H<sub>69</sub>N<sub>4</sub>O<sub>14</sub> ( $M+H$ )<sup>+</sup> 1129.48048  
gef. 1129.48123.

Methode B:

Zu einer Lösung von 800 mg (0.6 mmol) 2(S)-[5-Benzylloxycarbonylamino-2(S)-*tert*-butoxycarbonylamino-4(R)-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-pentanoylamino]-3-{4,4'-bis-benzyloxy-3'-[2(S)-benzyloxycarbonylamino-2-(2-trimethylsilyl-ethoxycarbonyl)-ethyl]-biphenyl-3-yl}-propionsäurebenzylester (Beispiel 16A) in 26 ml absolutem DMF werden bei RT tropfenweise 1.8 ml 1N Tetrabutylammoniumfluorid in THF hinzugegeben. Nach 25 min bei RT wird auf 0°C gekühlt und mit viel Eiswasser versetzt. Es wird sofort mit Ethylacetat und etwas 1N Salzsäure-Lösung versetzt. Die organische Phase mit Magnesiumsulfat getrocknet, eingeengt und 1 h im Hochvakuum getrocknet. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

Beispiel 18A

2(S)-(5-Benzylloxycarbonylamino-2(S)-*tert*-butoxycarbonylamino-4(R)-hydroxy-pantanoylamino)-3-[4,4'-bis-benzyloxy-3'-(2(S)-benzyloxycarbonylamino-2-pentafluorophenoxy carbonyl-ethyl)-biphenyl-3-yl]-propionsäurebenzylester



20

Methode A:

Zu einer auf -25°C gekühlten Lösung von 104 mg (92 µmol) 2(S)-Benzylloxycarbonylamino-3-{4,4'-bis-benzyloxy-3'-[2(S)-benzyloxycarbonyl-2-(5-benzyloxycarbonylamino-2(S)-*tert*-butoxycarbonylamino-4(R)-hydroxy-pantanoyl-

amino)-ethyl]-biphenyl-3-yl}-propionsäure (Beispiel 17A) in 3 ml Dichlormethan werden unter Argon 90 mg Pentafluorphenol (0.49 mmol), in wenig Dichlormethan gelöst, 1.1 mg 4-Dimethylaminopyridin (10 µM) und 19.4 mg (0.10 mmol) EDC hinzugegeben. Nach 15 h Rühren wird das Reaktionsgemisch eingeengt. Das

5

Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

LC-MS (ESI, Methode 11): m/z = 1317 ( $M+Na$ )<sup>+</sup>, 1295 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

LC-HR-FT-ICR-MS: ber. für  $C_{71}H_{68}F_5N_4O_{14}$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> 1295.46467

gef. 1295.46430.

10

Methode B:

691 mg (Rohgemisch, ca. 0.6 mmol) 2(S)-Benzylloxycarbonylamino-3-{4,4'-bis-benzyloxy-3'-[2(S)-benzyloxy carbonyl-2-(5-benzyloxy carbonylamino-2(S)-tert-

butoxycarbonylamino-4(R)-hydroxy-pentanoylamino)-ethyl]-biphenyl-3-yl}-

propionsäure (Beispiel 17A) werden in 25 ml Dichlormethan vorgelegt und mit

15

547.6 mg (2.98 mmol) Pentafluorphenol, gelöst in 6 ml Dichlormethan, versetzt.

Man fügt 7.3 mg (0.06 mmol) DMAP hinzu und kühlt auf -25°C (Ethanol/Kohlendioxid-Bad). Bei -25°C werden 148 mg (0.774 mmol) EDC hinzugefügt.

Die Mischung erwärmt sich über Nacht langsam auf RT. Die Reaktionsmischung wird im Vakuum eingeengt und im Hochvakuum kurz getrocknet. Das Rohprodukt

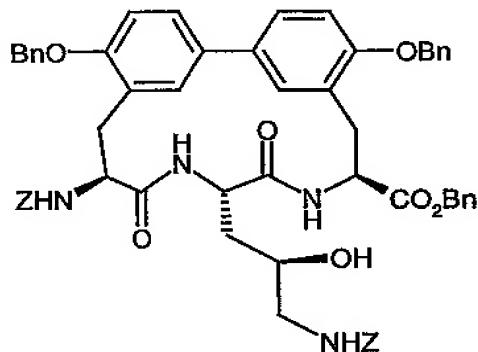
20

wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

**Beispiel 19A**

**5,17-Bis-benzyloxy-14(S)-benzyloxycarbonylamino-11(S)-(3-benzyloxycarbonyl-amino-2(R)-hydroxy-propyl)-10,13-dioxo-9,12-diaza-tricyclo[14.3.1.1<sup>2,6</sup>]-henicos-1(19),2,4,6(21),16(20),17-hexaen-8(S)-carbonsäurebenzylester**

5

**Methode A:**

Zu einer Lösung von 119.3 mg 2(S)-(5-Benzylloxycarbonylamino-2(S)-tert-10 butyloxycarbonylamino-4(R)-hydroxy-pentanoylamino)-3-[4,4'-bis-benzyloxy-3'-(2(S)-benzyloxycarbonylamino-2-pentafluorophenoxy carbonyl-ethyl)-biphenyl-3-yl]-pro-15 pionsäurebenzylester (Beispiel 18A) in 2.7 ml 1,4-Dioxan werden 4 ml einer 4 M Salzsäure-Lösung in 1,4-Dioxan hinzugegeben. Bis zum Reaktionsende werden weitere 1.5 ml 4 M Salzsäure-Lösung in 1,4-Dioxan zugegeben. Die Reaktionslösung wird eingedampft und zweimal mit Chloroform codestilliert. Das Rohprodukt (LC-HR-FT-ICR-MS, Methode 13: ber. für C<sub>66</sub>H<sub>60</sub>F<sub>5</sub>N<sub>4</sub>O<sub>12</sub> (M+H)<sup>+</sup> 1195.41224, gef. 1195.41419) wird in 100 ml Chloroform gelöst und über 3 h zu einer sehr gut gerührten Suspension von 200 ml Chloroform und 100 ml gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wird 2 h 20 kräftig gerührt. Nach Trennung der zwei Phasen wird die wässrige Phase mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 5%-iger wässriger Zitronensäure-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft. Das Rohprodukt wird mit Acetonitril gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

25 Ausbeute: 60.5 mg (65% d. Th.)

LC-MS (ESI, Methode11): m/z = 1011 (M+H)<sup>+</sup>.

Methode B:

Circa 0.595 mmol 2(S)-(5-Benzylloxycarbonylamino-2(S)-tert-butoxycarbonyl-

5 amino-4(R)-hydroxy-pentanoylamino)-3-[4,4'-bis-benzylloxy-3'-(2(S)-benzylloxy-

carbonyl-amino-2-pentafluorophenoxy carbonyl-ethyl)-biphenyl-3-yl]-propionsäure-

benzylester (Beispiel 18A) werden in 8 ml Dioxan gelöst und dann bei 0°C mit 16 ml

4 N Salzsäure-Lösung in Dioxan tropfenweise versetzt. Nach 45 min erfolgt erneute

Zugabe von 6 ml 4 N Salzsäure-Lösung in Dioxan und nach 15 min nochmals 8 ml.

10 Die Mischung wird 30 min bei 0°C gerührt, bevor die Reaktionslösung schonend

eingeengt, mit Chloroform codestilliert (zweimal) und kurz im Hochvakuum

getrocknet wird. Das Rohprodukt (732 mg, 0.59 mmol) wird in 1000 ml Chloroform

gelöst und tropfenweise mit einer Lösung von 6 ml Triethylamin in 50 ml

Chloroform versetzt. Es wird über Nacht bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wird das

15 Gemisch schonend im Vakuum einrotiert und der Rückstand in Acetonitril verröhrt.

Die entstandenen Kristalle werden abgesaugt, mit Acetonitril gewaschen und im

Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 360 mg (60 % d. Th.).

MS (EI): m/z = 1011 (M+H)<sup>+</sup>.

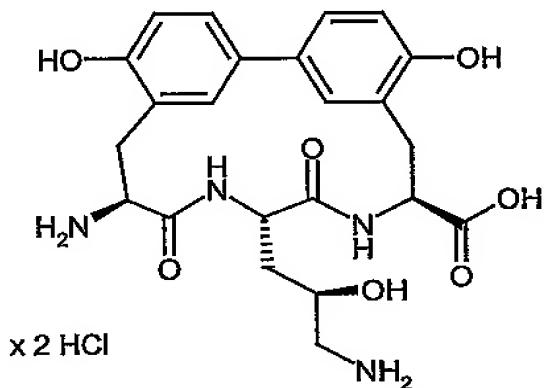
20 HPLC (Methode 3): R<sub>t</sub> = 5.59 min.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 1.52-1.65 (m, 1H), 1.73-1.84 (m, 1H), 2.82-  
3.01 (m, 3H), 3.02-3.11 (m, 1H), 3.46 (s, 1H), 3.57-3.68 (m, 1H), 4.47-4.56 (m, 1H),  
4.64-4.71 (m, 1H), 4.73-4.85 (m, 2H), 4.88-5.00 (m, 4H), 5.09 (s, 2H), 5.14-5.20 (m,  
4H), 6.29 (d, 1H), 7.00-7.11 (m, 4H), 7.21-7.40 (m, 20H), 7.41-7.48 (m, 9H), 8.77 (d,  
1H), 8.87 (d, 1H).

**Beispiel 20A**

**14(S)-Amino-11(S)-(3-amino-2(R)-hydroxy-propyl)-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diaza-tricyclo[14.3.1.1<sup>2,6</sup>]henicosa-1(19),2,4,6(21),16(20),17-hexaen-8(S)-carbonsäure Dihydrochlorid**

5

**Methode A:**

Eine Lösung von 10 mg (9.9  $\mu\text{M}$ ) 5,17-Bis-benzyloxy-14(S)-benzyloxycarbonylamino-11(S)-(3-benzyloxycarbonylamino-2(R)-hydroxy-propyl)-10,13-dioxo-9,12-diaza-tricyclo[14.3.1.1<sup>2,6</sup>]henicosa-1(19),2,4,6(21),16(20),17-hexaen-8(S)-carbonsäurebenzylester (Beispiel 19A) und 50  $\mu\text{l}$  Ameisensäure in 10 ml Ethanol wird in Gegenwart von 10 mg Pd/C über 16 h unter Wasserstoff bei Normaldruck kräftig gerührt. Die Reaktionslösung wird eingedampft, der Rückstand in 1 N Salzsäure-Lösung aufgenommen und filtriert. Das Rohprodukt wird über eine RP 18 Kartusche mit Acetonitril/Wasser gereinigt. Man erhält 2 mg (42.8% d. Th.) des Produktes.

**Methode B:**

Es werden 200 mg (0.20 mmol) 5,17-Bis-benzyloxy-14(S)-benzyloxycarbonylamino-11(S)-(3-benzyloxycarbonylamino-2(R)-hydroxy-propyl)-10,13-dioxo-9,12-diaza-tricyclo[14.3.1.1<sup>2,6</sup>]henicosa-1(19),2,4,6(21),16(20),17-hexaen-8(S)-carbonsäure-benzylester (Beispiel 19A) in einem Gemisch aus 220 ml Essigsäure/Wasser/Ethanol 4:1:1 gegeben (Ethanol kann durch THF substituiert werden). Dazu gibt man 73 mg 10 %ige Palladium/Kohle (10 % Pd/C) und hydriert anschließend 15 h bei

Normaldruck. Das Reaktionsgemisch wird über vorgewaschenem Kieselgur filtriert und das Filtrat im Vakuum einrotiert. Der Rückstand wird mit 4.95 ml 0.1 N wässriger Salzsäure versetzt und eingeengt. Man verröhrt den Rückstand mit 10 ml Diethylether und dekantiert ab. Der zurückgebliebene Feststoff wird im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 103 mg (95 % d. Th.).

HPLC (Methode 3):  $R_t = 3.04$  min;

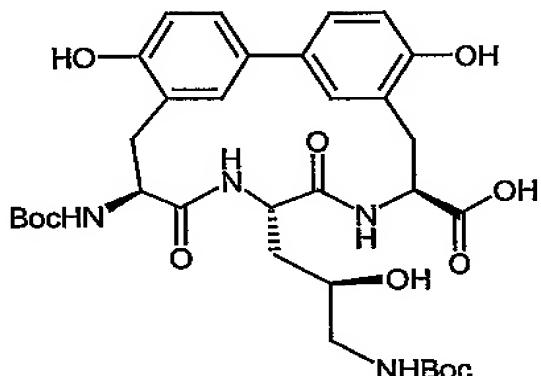
LC-MS (Methode 6):  $R_t = 0.38$  min

MS (EI):  $m/z = 473$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>10</sup>  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 2.06\text{-}2.20$  (m, 1H), 2.74-2.89 (m, 1H), 2.94-3.05 (m, 1H), 3.12-3.25 (m, 2H), 3.53 (d, 1H), 3.61-3.72 (m, 1H), 3.97-4.07 (m, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.61 (d, 1H), 4.76-4.91 (m, 12H), 7.01-7.05 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 7.40-7.45 (m, 2H), 7.51 (d, 1H).

<sup>15</sup> **Beispiel 21A**

(8S,11S,14S)-14-[(*Tert*-butoxycarbonyl)amino]-11-[(2R)-3-[(*tert*-butoxy-carbonyl)amino]-2-hydroxypropyl]-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diaza-tricyclo[14.3.1.1<sup>2,6</sup>]heptadeca-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carbonsäure



Methode A:

5.2 mg (9.5 µmol) 14(S)-Amino-11(S)-(3-amino-2(R)-hydroxy-propyl)-5,17-di-hydroxy-10,13-dioxo-9,12-diaza-tricyclo[14.3.1.1<sup>2,6</sup>]henicosa-

1(19),2,4,6(21),16(20),17-hexaen-8(S)-carbonsäure Dihydrochlorid (Beispiel 20A)

5 werden unter Argon in trockenem Methanol (p.a., 0.5 ml) gelöst. Unter starkem Röhren werden bei Raumtemperatur zunächst eine wässrige Natriumhydrogencarbonat-Lösung (1 M, 100 µl) und dann eine methanolische Lösung von Di-*tert.*-butylcarbonat (0.1 M, 570 µl, 57 µmol) zugetropft. Nach etwa 1-2 Tagen ist vollständiger Umsatz erreicht. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingedampft und im Hochvakuum getrocknet. Das erhaltene Rohprodukt wird durch Gel-chromatographie [Sephadex LH-20; Methanol/1 M Natriumhydrogencarbonat-Lösung (1:0.0001)] aufgereinigt. Man erhält 5.3 mg (83% d. Th.). Produkt.

10 HPLC/UV-Vis (Methode 14)  $R_t = 7.4$  min.

15  $\lambda_{\text{max}}$  (qualitativ) = ~193 nm(s), 206 (sh), 269 (m), ~284 (sh)

(H<sub>2</sub>O/Acetonitril + 0.01% TFA [4:6]).

LC-HR-FT-ICR-MS: ber. für C<sub>33</sub>H<sub>44</sub>N<sub>4</sub>O<sub>11</sub> [M+H]<sup>+</sup> 673.3079

gef. 673.3082.

Methode B:

20 50 mg (0.09 mmol) 14(S)-Amino-11(S)-(3-amino-2(R)-hydroxy-propyl)-5,17-di-hydroxy-10,13-dioxo-9,12-diaza-tricyclo[14.3.1.1<sup>2,6</sup>]henicosa-

1(19),2,4,6(21),16(20),17-hexaen-8(S)-carbonsäure Dihydrochlorid (Beispiel 20A)

werden in einem Gemisch von 8 ml Methanol/Wasser (9:1) vorgelegt. Dazu gibt man 1 ml 1 N Natriumhydrogencarbonatlösung und anschließend 80 mg (0.37 mmol) Di-*tert*-butyldicarbonat in 2 ml Methanol/Wasser (9:1). Es wird über Nacht bei RT gerührt. Die Lösung wird zur Aufarbeitung mit 60 ml Ethylacetat und 30 ml Wasser versetzt. Die organische Phase wird einmal mit 0.1 normaler Salzsäure gewaschen, getrocknet und im Vakuum einrotiert.

Ausbeute: 49 mg (79 % d. Th.).

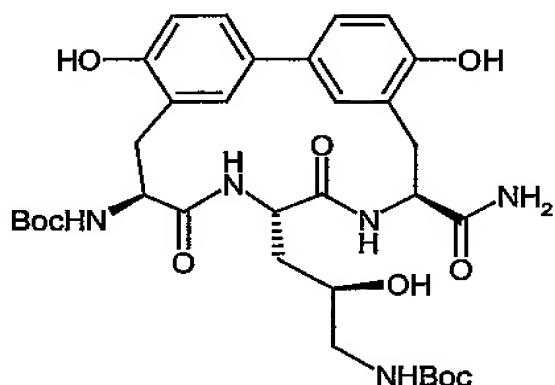
30 LC-MS (Methode 9):  $R_t = 2.56$  min.

MS (EI): m/z = 673 (M+H)<sup>+</sup>.

Beispiel 22A

*tert*-Butyl-(2*R*)-3-[(8*S*,11*S*,14*S*)-8-(aminocarbonyl)-14-[(*tert*-butoxycarbonyl)-amino]-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1<sup>2,6</sup>]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-11-yl]-2-hydroxypropylcarbamat

5

Methode A:

10 4.1 mg (6.1 µmol) (8*S*,11*S*,14*S*)-14-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-11-{(2*R*)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-2-hydroxypropyl}-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1<sup>2,6</sup>]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carbonsäure (Beispiel 21A) werden unter Argonschutzgasatmosphäre in trockenem *N,N*-Dimethylformamid (p.a., 0.5 ml) gelöst. Nach Zugabe von festem Natriumdisulfit (6.1 µmol) wird bei RT eine frisch zubereitete Lösung von Diisopropylethylamin (7.9 mg, 61 µmol), Ammoniumchlorid (1.6 mg, 30 µmol) und HATU (4.6 mg, 12.2 µmol) in Dimethylformamid (0.5 ml, Lösung A) zugetropft. Bis zum vollständigen Eduktumsatz muss Lösung A noch zweifach zugegeben werden (nach 1.5 h Reaktionszeit und nach 2 h Reaktionszeit). Man röhrt weitere 20 min und bricht die Reaktion dann durch Zugabe 15 von Wasser (0.5 ml) ab. Das Reaktionsgemisch wird eingefroren und anschließend gefriergetrocknet. Das erhaltene Rohprodukt wird durch Gelchromatographie [Sephadex LH-20; Methanol/Essigsäure (1:0.0001) dotiert mit Natriumdisulfit] aufgereinigt. Ausbeute: 2.2 mg (52% d. Th.).

20 HPLC-UV-Vis (Methode 14): R<sub>t</sub> = 7.06 min.

$\lambda_{\text{max}}$  (qualitativ) = ~202 nm (s), 268 (m), ~285 (sh). (H<sub>2</sub>O/Acetonitril + 0.01% TFA [4:6]).

LC-HR-FT-ICR-MS (Methode 13): ber. für C<sub>33</sub>H<sub>46</sub>N<sub>5</sub>O<sub>10</sub> [M+H]<sup>+</sup> 672.3239  
gef. 672.3239.

5

Methode B:

Unter Argon werden 49 mg (0.07 mmol) (8S,11S,14S)-14-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-11-{(2*R*)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-2-hydroxypropyl}-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1<sup>2,6</sup>]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carbonsäure (Beispiel 21A) in 1 ml DMF gelöst und auf 0°C abgekühlt. Dazu gibt man 42 mg (0.11 mmol) HATU hinzu und lässt 10 min bei 0°C nachröhren. 1.46 ml (0.73 mmol) einer 0.5 molaren Ammoniaklösung in Dioxan werden zugetropft und über Nacht bei RT gerührt. Nach ca. 18 h werden die gleichen Mengen an Reagenzien noch einmal dazu gegeben. Nach 3 Tagen wird das Gemisch im Vakuum einrotiert und mittels RP-HPLC präparativ gereinigt.

15

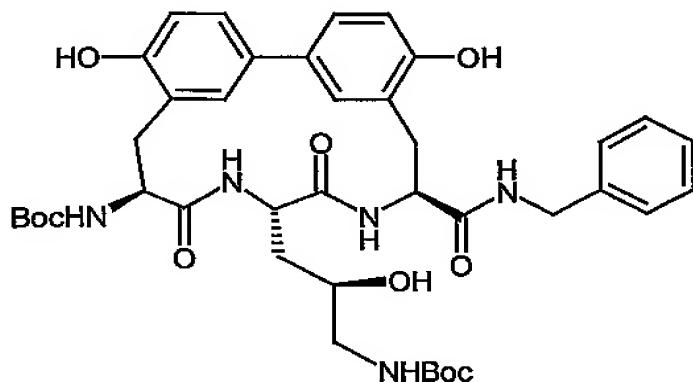
Ausbeute: 16 mg (33 % d. Th.).

HPLC (Methode 3): R<sub>t</sub> = 3.83 min.

Beispiel 23A

20

*tert*-Butyl-(2*R*)-3-[(8S,11S,14S)-8-[(benzylamino)carbonyl]-14-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1<sup>2,6</sup>]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-11-yl]-2-hydroxypropylcarbamat



Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 7 mg (0.01 mmol) ((8S,11S,14S)-14-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-11-{(2R)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-2-hydroxypropyl}-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1<sup>2,6</sup>]henicosa-

5 1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carbonsäure (Beispiel 21A) in 0.5 ml absolutem DMF werden unter Argon 7.9 mg (0.021 mmol) HATU zugegeben. Nach 10 min bei 0°C werden 2.3 mg (0.021 mmol) Benzylamin zugeben, und es wird über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wird im Vakuum eingeengt und der Rückstand mittels präparativer RP-HPLC getrennt.

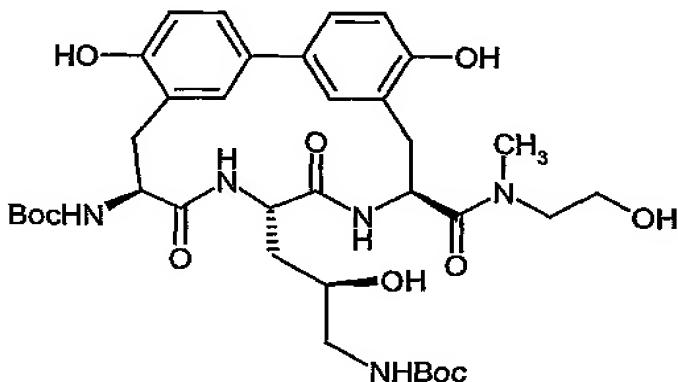
10 Ausbeute: 1.5 mg (18.9 % d. Th.).

LC-MS (Methode 6): R<sub>t</sub> = 4.4 min.

MS (ESI-pos): m/z = 785 (M+Na)<sup>+</sup>, 762 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Beispiel 24A

15 *tert*-Butyl-(2R)-3-[(8S,11S,14S)-14-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-5,17-di-hydroxy-8-{{(2-hydroxyethyl)(methyl)amino}carbonyl}-10,13-dioxo-9,12-di-aza-tricyclo[14.3.1.1<sup>2,6</sup>]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-11-yl]-2-hydroxypropylcarbamat



20

Unter Argon werden 15 mg (0.022 mmol) (8S,11S,14S)-14-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-11-{(2R)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-2-hydroxypropyl}-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1<sup>2,6</sup>]henicosa-

1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carbonsäure (Beispiel 21A) in 0.5 ml DMF gelöst und auf 0°C abgekühlt. Dazu gibt man 10.2 mg (0.027 mmol) HATU und 8.64 mg (0.067 mmol) N,N-Diisopropylethylamin und lässt 10 min bei 0°C nachröhren. 3.34 mg (0.045 mmol) 2-Methylaminoethanol werden hinzugegeben und über Nacht bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingeengt und mittels Gilson-HPLC gereinigt.

Ausbeute: 3.8 mg (23% d. Th.).

LC-MS (Methode 21):  $R_f = 3.90 \text{ min.}$

- 10 In Analogie zu Beispiel 24A können die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele 25A bis 32A hergestellt werden.

Beispiel-Nr.	Struktur	Analytische Daten
25A		HPLC (Methode 3): $R_f = 3.15 \text{ min.}$
26A		HPLC (Methode 3): $R_f = 3.18 \text{ min.}$

Beispiel-Nr.	Struktur	Analytische Daten
27A		HPLC (Methode 3): $R_t = 3.10 \text{ min.}$
28A		LC-MS (Methode 21): $R_t = 3.97 \text{ min.}$
29A		HPLC (Methode 4): $R_t = 4.15 \text{ min.}$
30A		HPLC (Methode 3): $R_t = 3.42 \text{ min.}$

Beispiel-Nr.	Struktur	Analytische Daten
31A		LC-MS (Methode 15): $R_t = 2.18 \text{ min}$ MS (EI): $m/z = 834$ $(M+H)^+$
32A		HPLC (Methode 4): $R_t = 4.16 \text{ min.}$

In Analogie zu Beispiel 24A können unter Verwendung von 2 Äquiv. HATU und 3 Äquiv. Amin die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele 33A und 34A hergestellt werden.

5

Beispiel-Nr.	Struktur	Analytische Daten
33A		HPLC (Methode 3): $R_t = 3.18 \text{ min.}$

Beispiel-Nr.	Struktur	Analytische Daten
34A		HPLC (Methode 3): $R_t = 3.37 \text{ min.}$

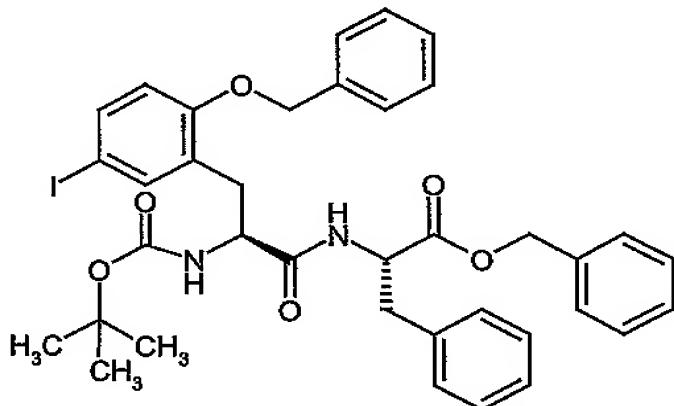
In Analogie zu Beispiel 24A können unter Verwendung von 2 Äquiv. HATU, 2 Äquiv. Amin und ohne Zugabe von DIPEA die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele 35A und 36A hergestellt werden.

5

Beispiel-Nr.	Struktur	Analytische Daten
35A		HPLC (Methode 3): $R_t = 3.04 \text{ min}$
36A		HPLC (Methode 1): $R_t = 1.75 \text{ min.}$

**Beispiel 37A**

**Benzyl-2-(benzyloxy)-N-(tert-butoxycarbonyl)-5-iod-L-phenylalanyl-L-phenylalaninat**



5

0.4 g (0.8 mmol) 2-(Benzyloxy)-N-(tert-butoxycarbonyl)-5-iod-L-phenylalanin (Beispiel 6A) und 0.282 g (0.970 mmol, 1.2 Äquiv.) L-Phenylalaninbenzylester Hydrochlorid werden unter Argon in 6 ml DMF vorgelegt und nacheinander mit 0.382 g (1.01 mmol, 1.25 Äquiv.) HATU und 0.49 ml (0.36 mg, 2.8 mmol, 3.5 Äquiv.) Diisopropylethylamin bei RT versetzt. Die Mischung wird 12 Stunden bei RT nachgerührt. Nach Versetzen mit 150 ml Wasser fällt das Produkt in Form weißer Kristalle aus. Die Kristalle werden abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet.

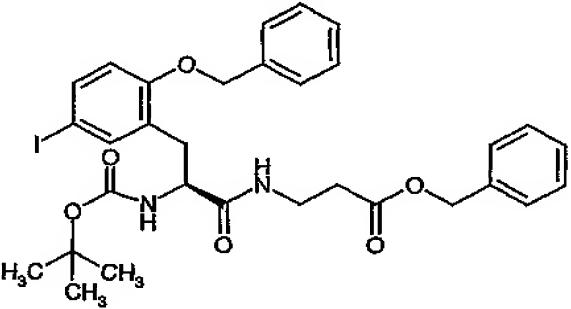
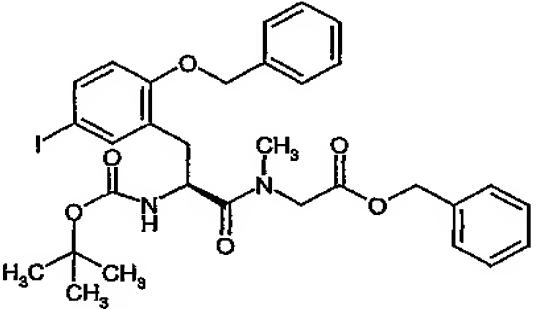
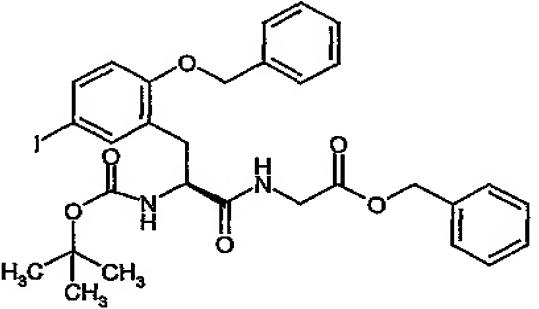
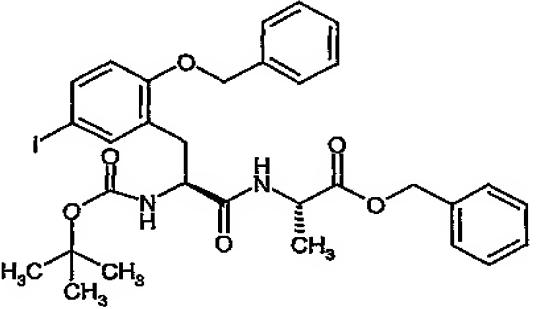
Ausbeute: 0.669 g (quant.)

15 LC-MS (Methode 15):  $R_t = 3.11$  min.

MS (EI):  $m/z = 735$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

In Analogie zu Beispiel 37A können die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele 38A bis 41A hergestellt werden.

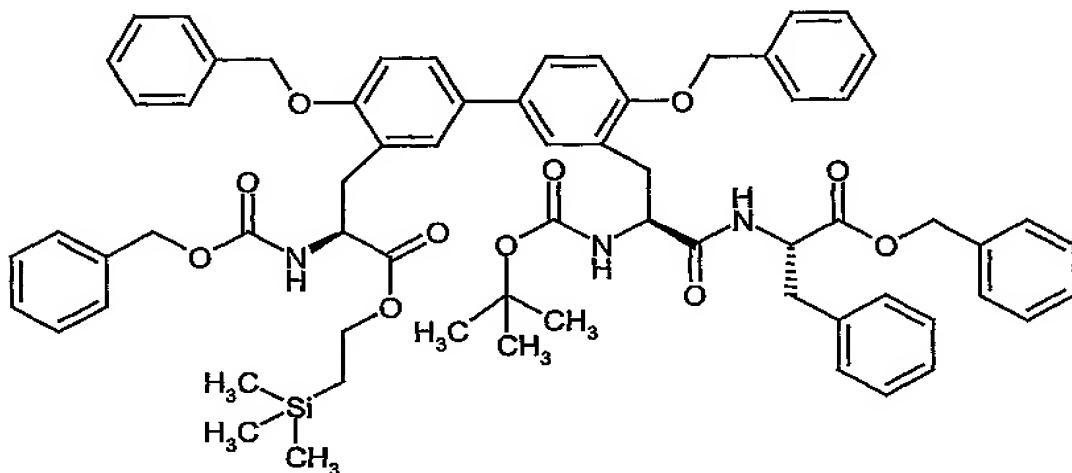
20

Beispiel-Nr.	Struktur	Analytische Daten
38A		LC-MS (Methode 15): $R_t = 2.86 \text{ min.}$ MS (EI): $m/z = 659$ $(M+H)^+$
39A		LC-MS (Methode 15): $R_t = 2.96 \text{ min.}$ MS (EI): $m/z = 659$ $(M+H)^+$
40A		LC-MS (Methode 15): $R_t = 2.85 \text{ min.}$ MS (EI): $m/z = 644$ $(M+H)^+$
41A		LC-MS (Methode 15): $R_t = 2.93 \text{ min.}$ MS (EI): $m/z = 659$ $(M+H)^+$

Beispiel 42A

2-(Trimethylsilyl)ethyl-2-(S)-benzyloxycarbonylamino-3-[3'[-2-[*tert*-butoxycarbonylamino(3-amino-[1-(S)-benzyloxy-1-oxo-2-phenyl-ethyl]-3-oxopropyl)]-4,4'-bis(benzyloxy)-1,1'-biphenyl-3-yl]propanoat

5

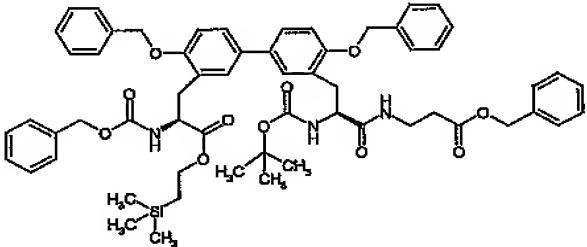
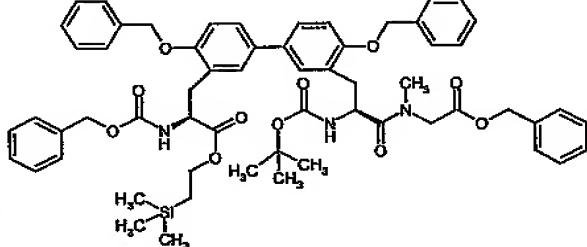
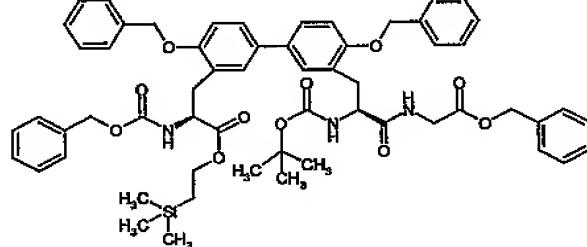
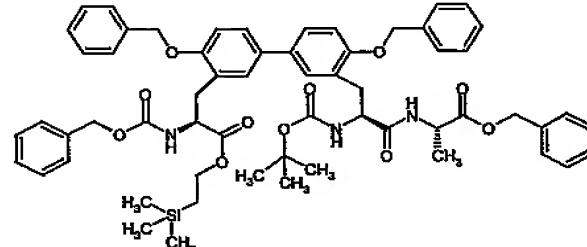


0.593 g (0.939 mmol) 2-(Trimethylsilyl)ethyl-2-(benzyloxy)-N-[(benzyloxy)-carbonyl]-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-L-phenylalaninat (Beispiel 84A) und 0.734 g (0.939 mmol) Benzyl-2-(benzyloxy)-N-(*tert*-butoxycarbonyl)-5-iod-L-phenylalanyl-L-phenylalaninat (Beispiel 37A) werden unter Argon in 6 ml DMSO gelöst. Die entstehende Lösung wird 30 min mit Argon gespült. Anschließend versetzt man mit 0.069 g (0.094 mmol, 0.1 Äquiv.) Bis(di-phenylphosphino)ferrocen-palladium(II)chlorid und 0.612 g (1.88 mmol, 2.0 Äquiv.) Cäsiumcarbonat. Nach 10-minütigem Spülen mit Argon erhitzt man für 3 Tage bei 80°C, wobei weiterhin mit Argon gespült wird. Nach Abkühlen auf RT reinigt man die Rohlösung durch Chromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/Essigsäureethylester 2:1). Anschließend werden die eingeengten produkthaltigen Fraktionen über eine präparative RP-HPLC gereinigt.

Ausbeute: 0.367 g (29 % d. Th.)

LC-MS (Methode 15):  $R_t \approx 3.50$  min.

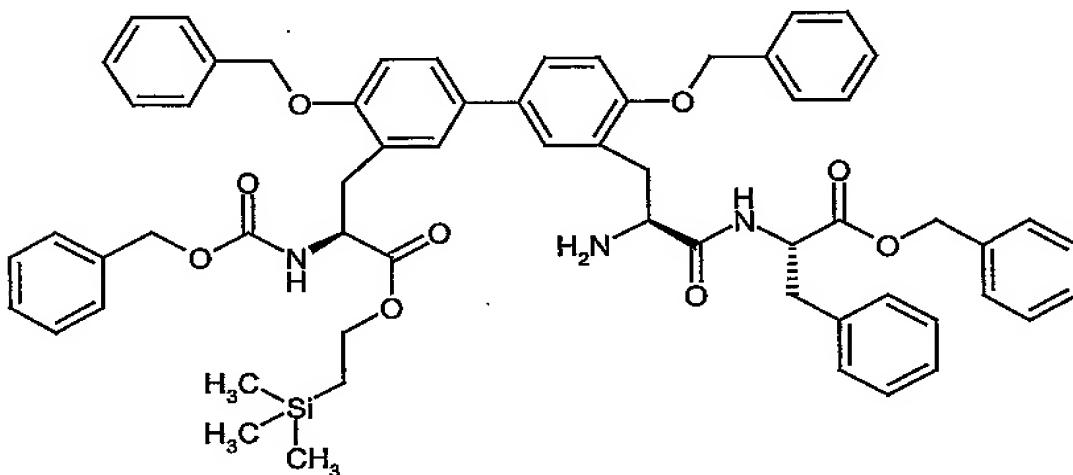
In Analogie zu Beispiel 42A können die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele 43A bis 46A hergestellt werden.

Beispiel-Nr.	Struktur	Analytische Daten
43A		LC-MS (Methode 15): $R_t = 3.39$ min. MS (EI): $m/z \approx 1036$ ( $M+H$ ) <sup>+</sup>
44A		LC-MS (Methode 15): $R_t = 3.42$ min. MS (EI): $m/z = 1036$ ( $M+H$ ) <sup>+</sup>
45A		LC-MS (Methode 15): $R_t = 3.38$ min. MS (EI): $m/z = 1022$ ( $M+H$ ) <sup>+</sup>
46A		LC-MS (Methode 15): $R_t = 3.40$ min. MS (EI): $m/z = 1036$ ( $M+H$ ) <sup>+</sup>

**Beispiel 47A**

2-(Trimethylsilyl)ethyl-2-(*S*)-benzyloxycarbonylamino-3-[3'[-2-[amino(3-amino-  
[1-(*S*)-benzyloxy-1-oxo-2-phenyl-ethyl]-3-oxopropyl)]-4,4'-bis(benzyloxy)-1,1'-  
biphenyl-3-yl]]propanoat

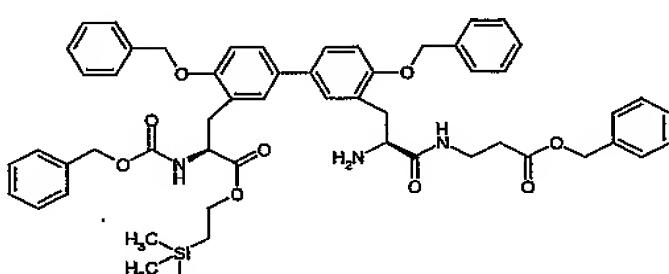
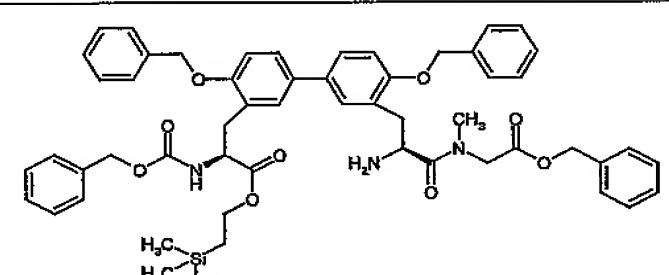
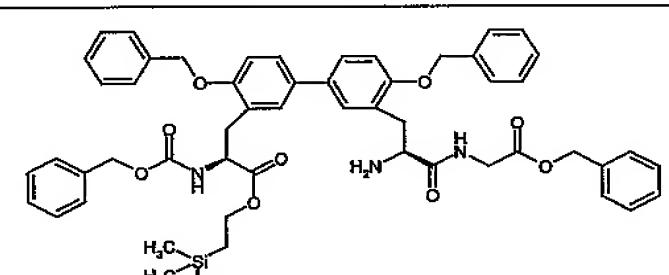
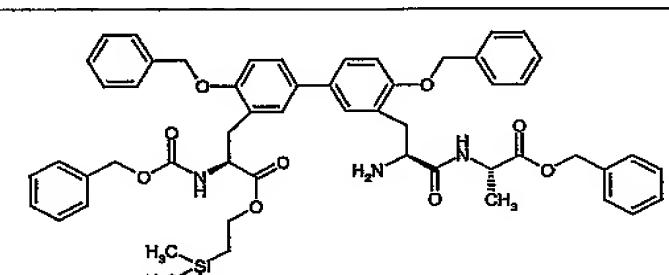
5



0.37 g (0.27 mmol) 2-(Trimethylsilyl)ethyl-2-(*S*)-benzyloxycarbonylamino-3-[3'[-2-[*tert*-butoxycarbonylamino(3-amino-[1-(*S*)-benzyloxy-1-oxo-2-phenyl-ethyl]-3-oxopropyl)]-4,4'-bis(benzyloxy)-1,1'-biphenyl-3-yl]]propanoat (Beispiel 42A) wird unter Argon in 10 ml einer 4 M Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan gelöst und 3 h bei RT gerührt. Man engt am Rotationsverdampfer ein und trocknet im Vakuum. Das Rohprodukt wird ohne weitere Charakterisierung weiter umgesetzt.

10 In Analogie zu Beispiel 47A können die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele 48A bis 51A hergestellt werden.

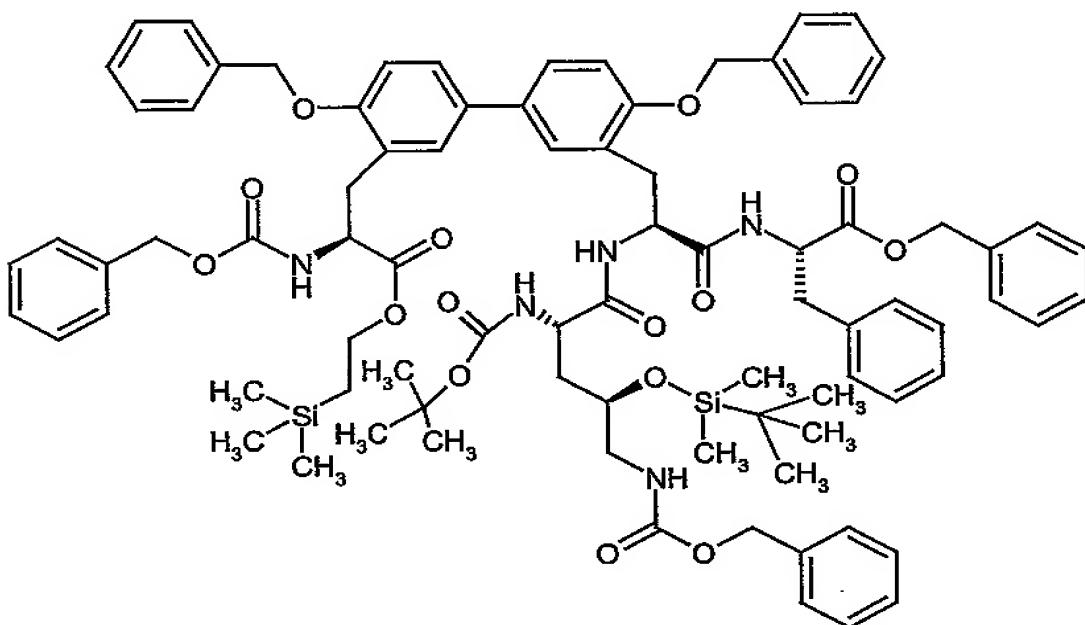
15 In Analogie zu Beispiel 47A können die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele 48A bis 51A hergestellt werden.

Beispiel-Nr.	Struktur
48A	
49A	
50A	
51A	

**Beispiel 52A**

2-(Trimethylsilyl)ethyl-2-(*S*)-benzyloxycarbonylamino-3-[3'[-2-[5-benzyloxy-carbonylamino-2(*S*)-*tert*-butoxycarbonylamino-4(*R*)-(*tert*-butyldimethyl-silyloxy)-pentanoylamino(3-amino-[1-(*S*)-benzyloxy-1-oxo-2-phenyl-ethyl]-3-oxopropyl)]-4,4'-bis(benzyloxy)-1,1'-biphenyl-3-yl]]propanoat

5



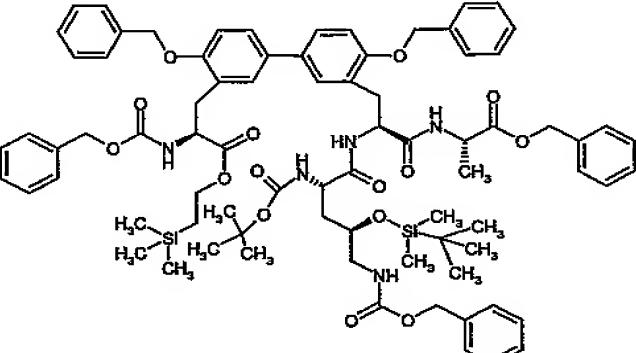
0.27 g (0.27 mmol) 2-(Trimethylsilyl)ethyl-2-(*S*)-benzyloxycarbonylamino-3-[3'[-2-[amino(3-amino-[1-(*S*)-benzyloxy-1-oxo-2-phenyl-ethyl]-3-oxopropyl)]-4,4'-bis(benzyloxy)-1,1'-biphenyl-3-yl]]propanoat (Beispiel 47A) und 0.16 g (0.32 mmol, 1.2 Äquiv.) 5-Benzylloxycarbonylamino-2(*S*)-*tert*-butoxycarbonylamino-4(*R*)-(*tert*-butylidemethylsilyloxy)-pentansäure werden unter Argon in 5 ml wasserfreiem DMF gelöst. Bei RT wird 0.13 g (0.34 mmol, 1.25 Äquiv.) HATU und 0.16 ml (0.12 g, 0.95 mmol, 3.5 Äquiv.) *N,N*-Diisopropylethylamin hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 12 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wird direkt per präparativer RP-HPLC gereinigt und ohne weitere Charakterisierung umgesetzt. Ausbeute: 0.288 g (71 % d. Th.)

10

15

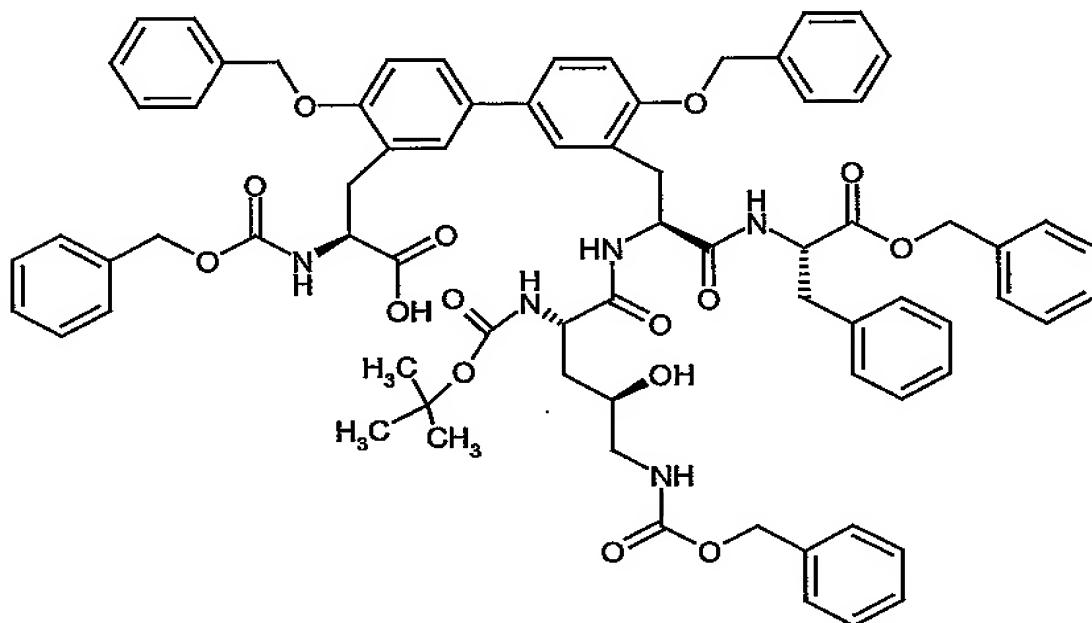
In Analogie zu Beispiel 52A können die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiel 53A bis 56A hergestellt werden.

Beispiel-Nr.	Struktur	Analytische Daten
53A		LC-MS (Methode 15): $R_t = 3.84$ min. MS (EI): $m/z = 1415$ ( $M+H$ ) <sup>+</sup>
54A		LC-MS (Methode 15): $R_t = 3.92$ min. MS (EI): $m/z = 1415$ ( $M+H$ ) <sup>+</sup>
55A		LC/MS (Methode 15): $R_t = 3.97$ min MS (EI): $m/z = 1401$ ( $M+H$ ) <sup>+</sup>

Beispiel-Nr.	Struktur	Analytische Daten
56A		LC-MS (Methode 16): $R_t = 2.98 \text{ min.}$ MS (EI): $m/z = 1415$ $(M+H)^+$

**Beispiel 57A**

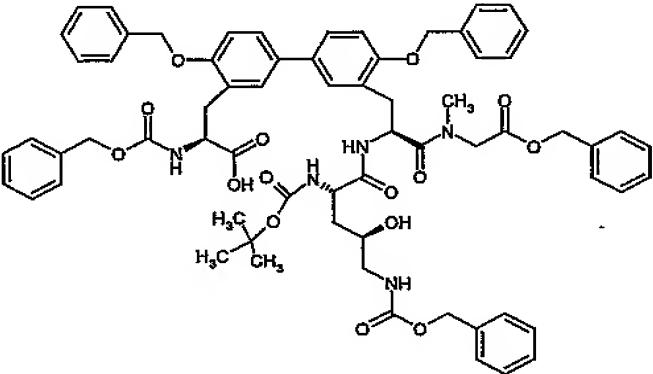
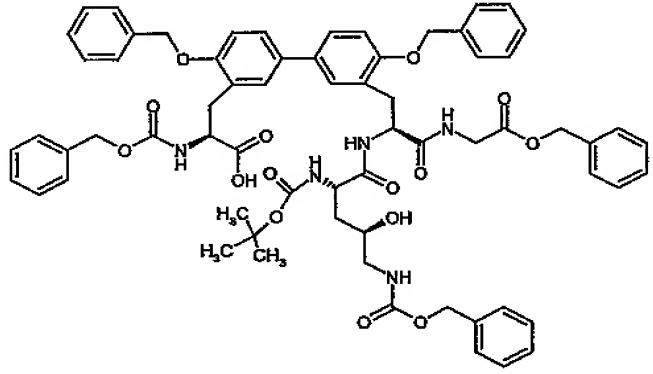
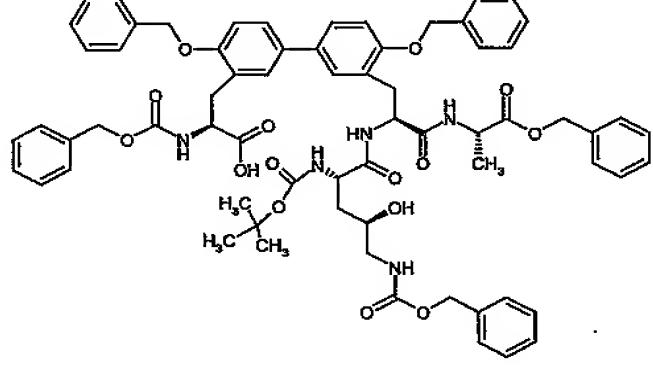
2-(S)-Benzylloxycarbonylamino-3-[3'[-2-[5-benzylloxycarbonylamino-2(S)-tert-butoxycarbonylamino-4(R)-(hydroxyoxy)-pentanoylamino(3-amino-[1-(S)-benzyloxy-1-oxo-2-phenyl-ethyl]-3-oxopropyl)]-4,4'-bis(benzylxy)-1,1'-biphenyl-3-yl]]propionsäure



Zu einer Lösung von 0.29 g (0.19 mmol) 2-(Trimethylsilyl)ethyl-2-(S)-benzyl-oxycarbonylamino-3-[3'[-2-[5-benzyloxycarbonylamino-2(S)-*tert*-butoxycarbonyl-amino-4(R)-(tert-butyldimethylsilyloxy)-pentanoylamino(3-amino-[1-(S)-benzyloxy-1-oxo-2-phenyl-ethyl]-3-oxopropyl)]-4,4'-bis(benzyloxy)-1,1'-biphenyl-3-yl]]propanoat (Beispiel 52A) in 3 ml DMF werden 1.2 ml einer 1.0 M Lösung von Tetra-butylammoniumfluorid in THF (1.2 mmol, 6.3 Äquiv.) hinzugegeben. Nach 4 h Rühren bei RT wird das Reaktionsgemisch auf 0°C gekühlt und mit 50 ml Wasser versetzt. Nach Zugabe von 50 ml Essigsäureethylester und 1 ml 1 N wässriger Salzsäure werden die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mehrfach mit Essigsäureethylester extrahiert. Nach Trocknen der organischen Phase über Magnesiumsulfat wird im Vakuum eingeengt und am Hochvakuum getrocknet. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

In Analogie zu Beispiel 57A können die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele 58A bis 61A hergestellt werden.

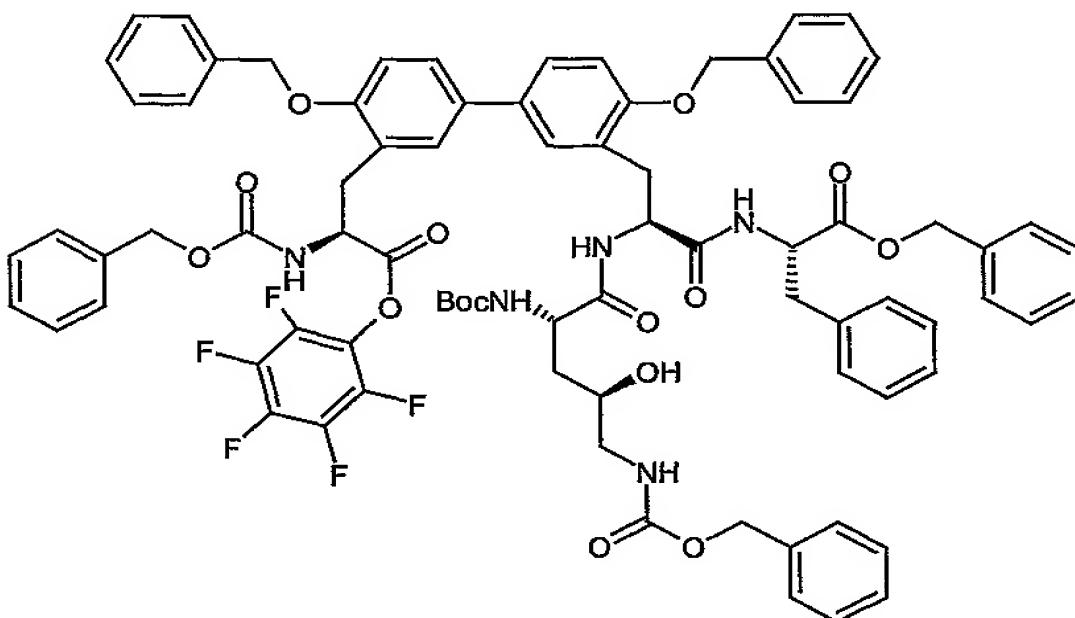
Beispiel-Nr.	Struktur
58A	

Beispiel-Nr.	Struktur
59A	
60A	
61A	

**Beispiel 62A**

Pentafluorphenyl-2-(S)-benzyloxycarbonylamino-3-[3'[-2-[5-benzyloxy-carbonylamino-2(S)-*tert*-butoxycarbonylamino-4(R)-(hydroxyoxy)-pentanoyl-amino(3-amino-[1-(S)-benzyloxy-1-oxo-2-phenyl-ethyl]-3-oxopropyl)]-4,4'-bis(benzyloxy)-1,1'-biphenyl-3-yl]]propionat

5

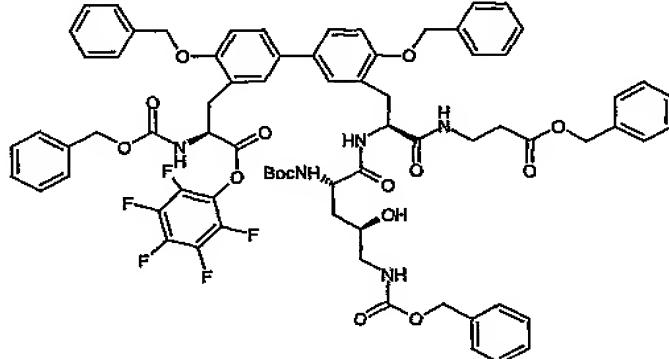
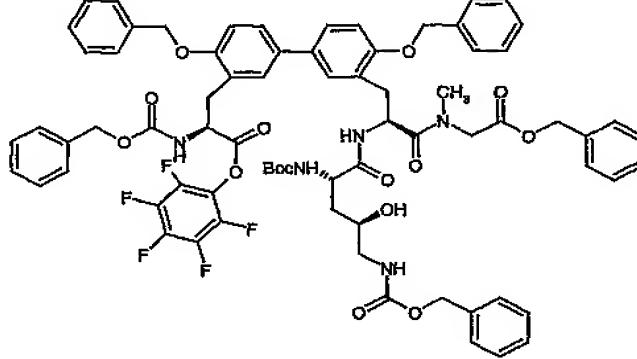
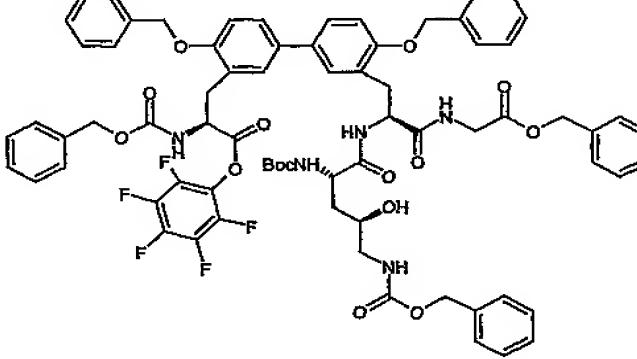


0.25 g (Rohgemisch, ca. 0.19 mmol) 2-(S)-Benzylloxycarbonylamino-3-[3'[-2-[5-benzyloxycarbonylamino-2(S)-*tert*-butoxycarbonylamino-4(R)-(hydroxyoxy)-pentanoyl-amino(3-amino-[1-(S)-benzyloxy-1-oxo-2-phenyl-ethyl]-3-oxopropyl)]-4,4'-bis(benzyloxy)-1,1'-biphenyl-3-yl]]propionsäure (Beispiel 57A) werden in 4 ml DCM vorgelegt und mit 0.18 g (0.97 mmol, 5.0 Äquiv.) Pentafluorphenol und 0.02 g (0.02 mmol, 0.1 Äquiv.) DMAP versetzt. Man kühlt auf -25°C und gibt 0.048 g (0.25 mmol, 1.3 Äquiv.) EDC hinzu. Die Mischung erwärmt sich über Nacht langsam auf RT. Die Reaktionsmischung wird im Vakuum eingeengt und im Hochvakuum kurz getrocknet. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

10

15

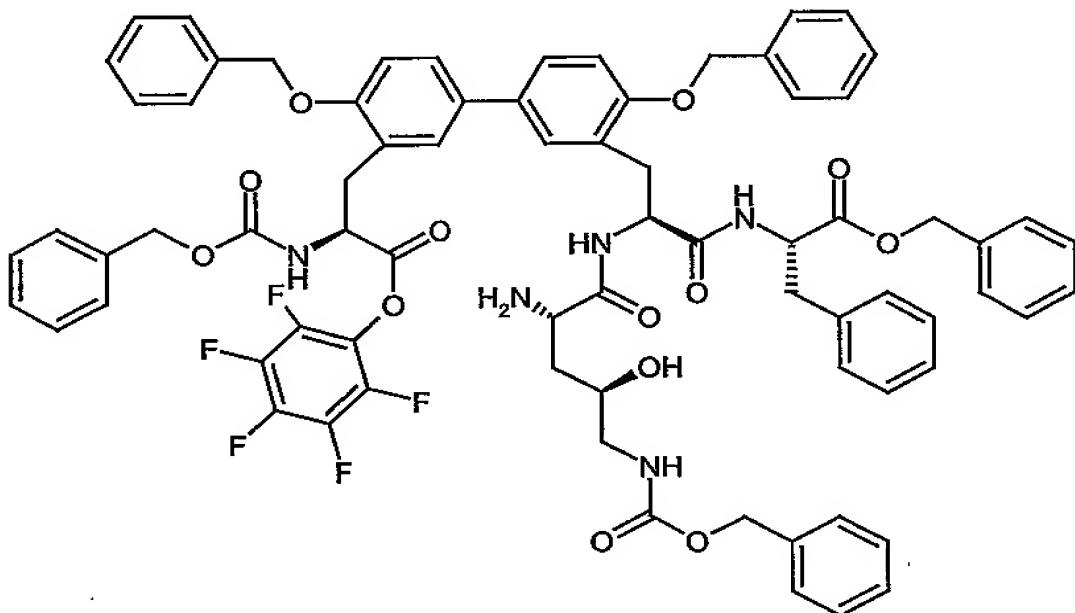
In Analogie zu Beispiel 62A können die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele 63A bis 66A hergestellt werden.

Beispiel-Nr.	Struktur
63A	
64A	
65A	

Beispiel-Nr.	Struktur
66A	

**Beispiel 67A**

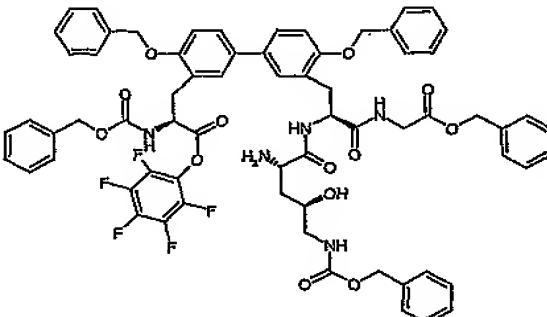
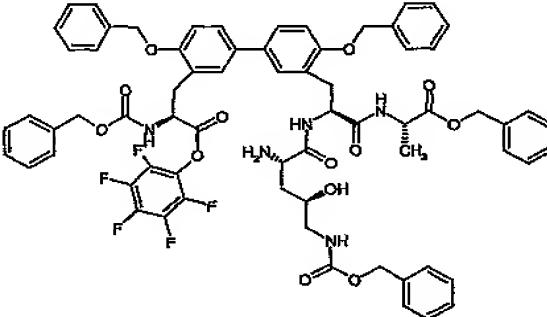
Pentafluorophenyl-2-(S)-benzyloxycarbonylamino-3-[3'[-2-[5-benzyloxycarbonyl-amino-2(S)-amino-4(R)-(hydroxyoxy)-pentanoylamino(3-amino-[1-(S)-benzyl-oxy-1-oxo-2-phenyl-ethyl]-3-oxopropyl)]-4,4'-bis(benzyloxy)-1,1'-biphenyl-3-yl]]propionat



0.28 g (0.19 mmol) Pentafluorophenyl-2-(S)-benzyloxycarbonylamino-3-[3'[-2-[5-benzyloxycarbonylamino-2(S)-*tert*-butoxycarbonylamino-4(R)-(hydroxyoxy)-pentanoylamino(3-amino-[1-(S)-benzyloxy-1-oxo-2-phenyl-ethyl]-3-oxopropyl)]-4,4'-bis(benzyloxy)-1,1'-biphenyl-3-yl]propionat (Beispiel 62A) werden bei RT in 4 ml einer 4 M Chlorwasserstoff-Dioxan-Lösung gelöst. Nach 3 h bei RT wird die Reaktionslösung bei 30°C im Vakuum eingeengt und im Hochvakuum getrocknet. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

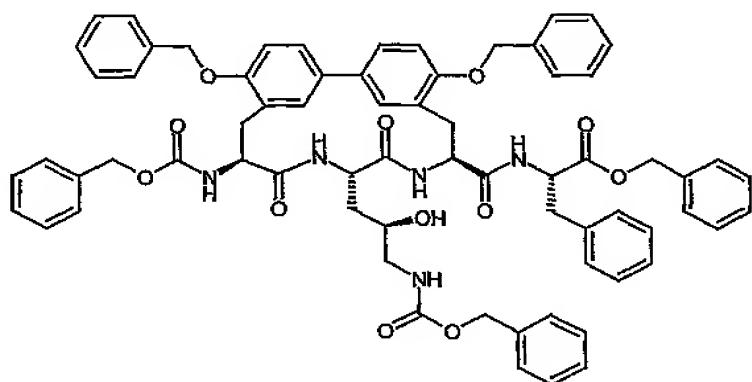
In Analogie zu Beispiel 67A können die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele 68A bis 71A hergestellt werden.

Beispiel-Nr.	Struktur
68A	
69A	

Beispiel-Nr.	Struktur
70A	
71A	

**Beispiel 72A**

Benzyl-N-{{(8*S*,11*S*,14*S*)-5,17-bis(benzyloxy)-14-{{(benzyloxy)carbonyl}amino}-11-((2*R*)-3-{{(benzyloxy)carbonyl}amino}-2-hydroxypropyl)-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1<sup>2,6</sup>]henicos-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-yl]carbonyl}-L-phenylalaninat



0.26 g (0.19 mmol) Pentafluorphenyl-2-(S)-benzyloxycarbonylamino-3-[3'[-2-[5-benzyloxycarbonylamino-2(S)-amino-4(R)-(hydroxyoxy)-pentanoylamino-(3-amino-1-(S)-benzyloxy-1-oxo-2-phenyl-ethyl]-3-oxopropyl)]-4,4'-bis(benzyloxy)-1,1'-bi-

5 phenyl-3-yl]]propionat (Beispiel 67A) werden in 200 ml Chloroform gelöst und bei RT innerhalb von 4 h zu einer Lösung aus 2000 ml Chloroform und gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung getropft. Nach beendeter Zugabe wird 1 h nachgerührt. Anschließend werden die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird zweimal mit 500 ml DCM gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen mit 10 2000 ml 0.1 M wässriger Salzsäure gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird in 15 ml Acetonitril : Methanol (2:1) suspendiert und 1 h bei RT gerührt. Der ungelöste Feststoff wird abfiltriert und im Vakuum getrocknet. Zur weiteren Reinigung wird der Feststoff 15 min in Methanol gekocht. Man filtriert erneut ab, trocknet im Vakuum und erhält so das Produkt.

15 Ausbeute: 0.022 g (10 % d. Th.)

LC-MS (Methode 15):  $R_t = 3.13$  min.

MS (EI):  $m/z = 1158$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

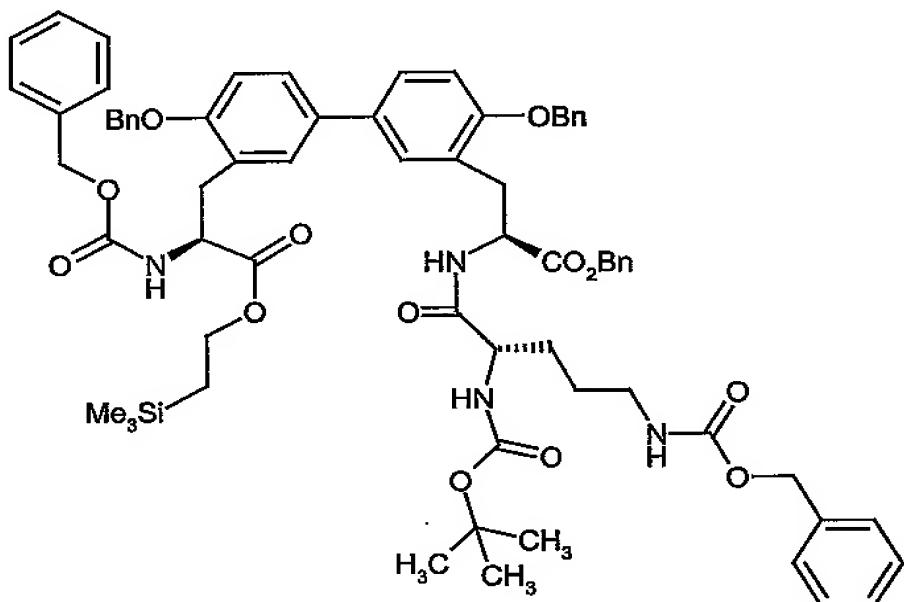
In Analogie zu Beispiel 72A können die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele 73A bis 76A hergestellt werden.

Beispiel-Nr.	Struktur	Analytische Daten
73A		LC-MS (Methode 15): $R_t = 2.97\text{ min.}$ MS (EI): $m/z = 1082$ $(M+H)^+$
74A		LC-MS (Methode 15): $R_t = 3.00\text{ min.}$ MS (EI): $m/z = 1082$ $(M+H)^+$
75A		LC/MS (Methode 15): $R_t = 2.94\text{ min.}$ MS (EI): $m/z = 1068$ $(M+H)^+$
76A		LC/MS (Methode 15): $R_t = 2.95\text{ min.}$ MS (EI): $m/z = 1083$ $(M+H)^+$

Beispiel 77A

2(S)-[S-Benzylloxycarbonylamino-2(S)-tert-butoxycarbonylamino-pentanoyl-amino]-3-{4,4'-bis-benzylloxy-3'-[2(S)-benzylloxycarbonylamino-2-(2-trimethyl-silyl-ethoxy-carbonyl)-ethyl]-biphenyl-3-yl}-propionsäurebenzylester

5



Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 16A aus 0.47 g (0.51 mmol) der Verbindung  
aus Beispiel 15A und 0.19 g (0.51 mmol) N<sub>α</sub>-Boc-N<sub>δ</sub>-Z-L-Ornithin mit 0.19 g  
(0.51 mmol) HATU und 0.35 ml (1.65 mmol) N,N-Diisopropylethylamin in 5.55 ml  
trockenem DMF.

Ausbeute: 0.58 g (92% d.Th.)

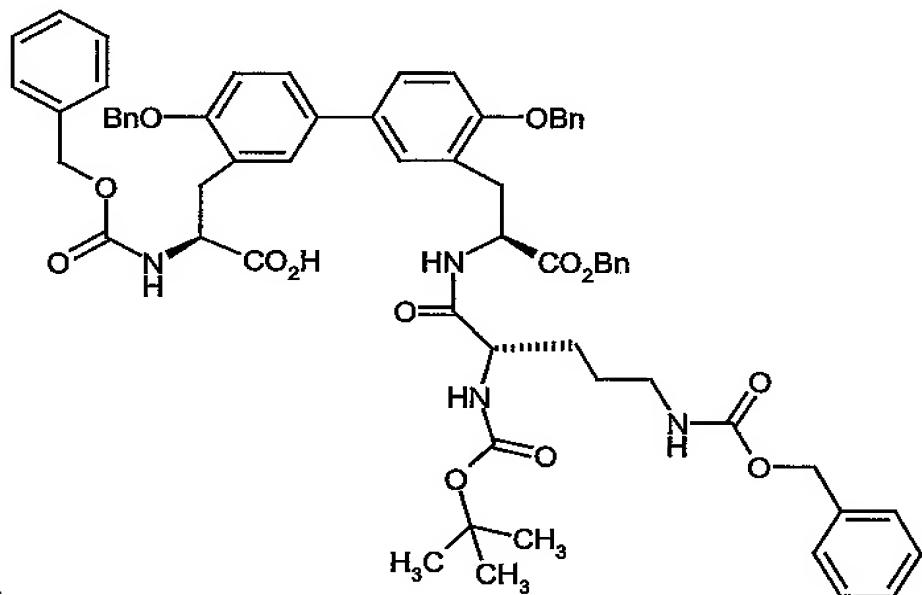
LC-MS (Methode 18): R<sub>t</sub> = 3.46 min

15 MS: m/z = 1212 (M+H)<sup>+</sup>

**Beispiel 78A**

**2(S)-Benzylloxycarbonylamino-3-{4,4'-bis-benzylloxy-3'-[2(S)-benzylloxy-carbonyl-2-(5-benzylloxycarbonylamino)-2(S)-tert-butoxycarbonylamino-pentanoylamino)-ethyl]-biphenyl-3-yl}-propionsäure**

5



Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 17A aus 0.82 g (0.68 mmol) der Verbindung aus Beispiel 77A mit 2 Äquiv. (1.3 ml) Tetrabutylammoniumfluorid (1 M in THF) in  
30 ml getrocknetem DMF.

10

Ausbeute: 772 mg (94% d.Th.)

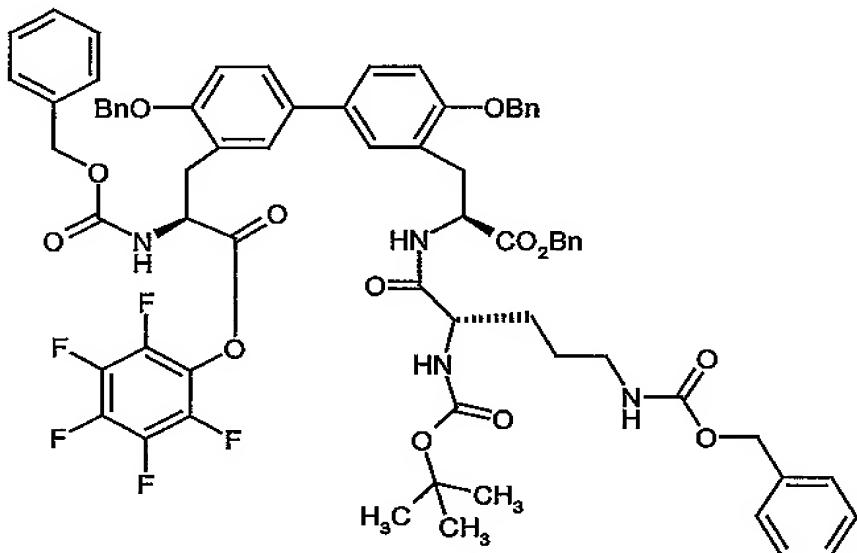
LC-MS (Methode 20):  $R_t = 1.62$  min.

MS:  $m/z = 1112$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

**Beispiel 79A**

2(S)-(5-Benzylloxycarbonylamino-2(S)-tert.-butoxycarbonylamino-pentanoyl-amino)-3-[4,4'-bis-benzylloxy-3'-(2(S)-benzylloxycarbonylamino-2-pentafluorophenyloxycarbonylethyl)-biphenyl-3-yl]-propionsäurebenzylester

5



Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 18A (Methode A) aus 422 mg (0.38 mmol) der Verbindung aus Beispiel 78A und 349 mg (1.9 mmol) Pentafluorphenol mit

10 80 mg (0.42 mmol) EDCI und 4.63 mg (0.04 mmol) DMAP in 4 ml Dichlormethan.  
Ausbeute: 502 mg (95% d.Th.)

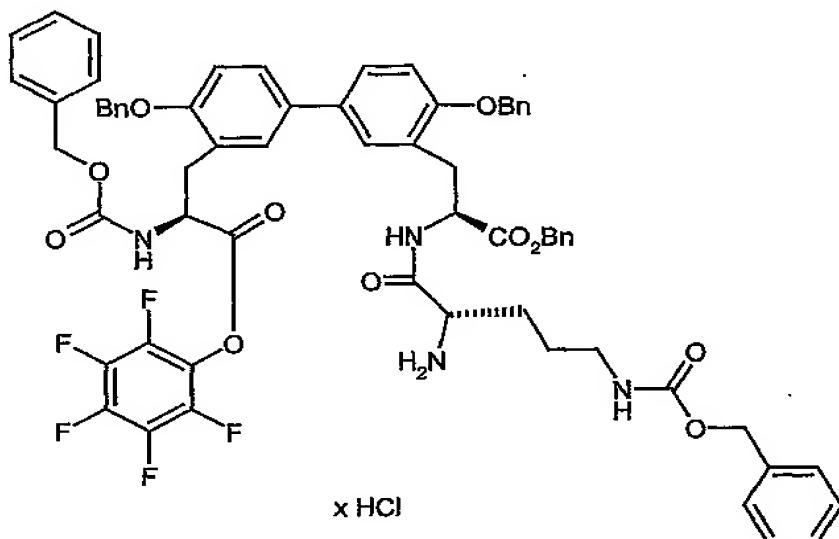
LC-MS (Methode 20):  $R_t = 3.13 \text{ min.}$

MS:  $m/z = 1278 (\text{M}+\text{H})^+$

**Beispiel 80A**

2(S)-(5-Benzylloxycarbonylamino-2(S)-amino-pentanoylamino)-3-[4,4'-bis-benzylxy-3'-(2-(S)-benzylloxycarbonylamino-2-pentafluorophenoxy carbonyl-ethyl)-biphenyl-3-yl]-propionsäurebenzylester-Hydrochlorid

5

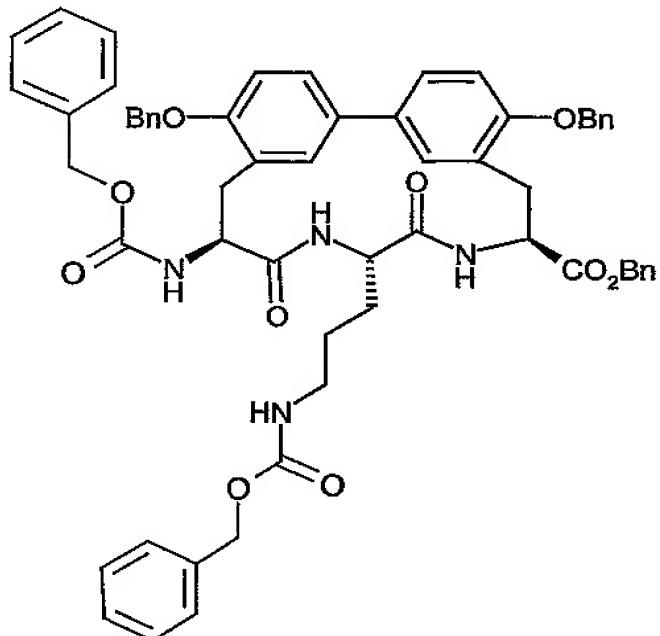


215 mg (0.17 mmol) der Verbindung aus Beispiel 79A werden in einem Eisbad unter Röhren mit 5 ml 4 M Dioxan / Chlorwasserstoff-Lösung versetzt. Man lässt eine 10 Stunde röhren und dampft alles im Vakuum bis zur Gewichtskonstanz ein.  
 Ausbeute: 200 mg (92% d.Th.)  
 LC-MS (Methode 20);  $R_t = 4.25$  min.  
 MS:  $m/z \approx 1178$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

Beispiel 81A

**5,17-Bis-benzyloxy-14(S)-benzyloxycarbonyl-amino-11(S)-(3-benzyloxy-carbonylamino-propyl)-10,13-dioxo-9,12-diaza-tricyclo[14.3.1.1<sup>2,6</sup>]heicos-1(19),2,4,6(21),16(20),17-hexaen-8(S)-carbonsäurebenzylester**

5



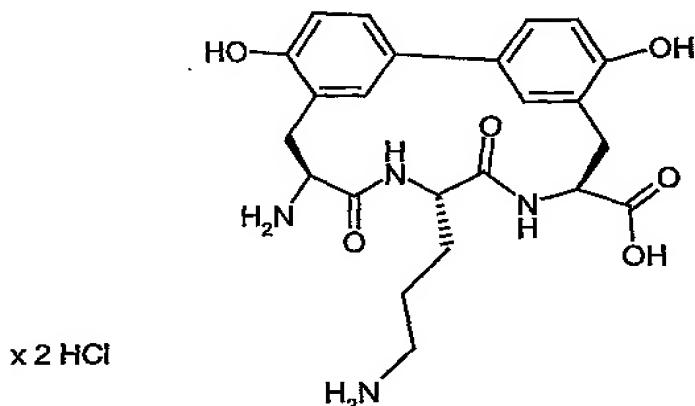
1.35 g (0.91 mmol) der Verbindung aus Beispiel 80A werden in 3 l Chloroform vorgelegt und unter kräftigem Rühren innerhalb von 20 min bei RT mit 2.54 ml (18.2 mmol) Triethylamin in 50 ml Chloroform versetzt. Man lässt über Nacht nachröhren und dampft alles im Vakuum zur Trockne ein. Den Rückstand verröhrt man mit 5 ml Acetonitril, filtriert und trocknet den Rückstand bis zur Gewichtskonstanz.

Ausbeute: 890 mg (93% d.Th.)  
15 LC-MS (Methode 20):  $R_t = 5.10$  min.  
MS: m/z = 994 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

Beispiel 82A

(8S,11S,14S)-14-Amino-11-(3-aminopropyl)-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1<sup>2,6</sup>]henicosa-1(20),2(21),3,5,6,18-hexaen-8-carbonsäure-

## 5 Dihydrochlorid



10 50 mg (0.05 mmol) der Verbindung aus Beispiel 81A werden in 50 ml Eisessig / Wasser / Ethanol (4 / 1 / 1) suspendiert, mit 30 mg Pd/C (10%-ig)-Katalysator versetzt und 20 Stunden bei RT hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators über Kieselgur dampft man das Filtrat im Vakuum zur Trockne ein und versetzt unter Rühren mit 2.5 ml 0.1 N Salzsäure. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein und trocknet bis zur Gewichtskonstanz.

15 Ausbeute: 17 mg (63% d. Th.)

DC (Methanol / Dichlormethan / 25%-iger Ammoniak = 5 / 3 / 2):  $R_f = 0.6$

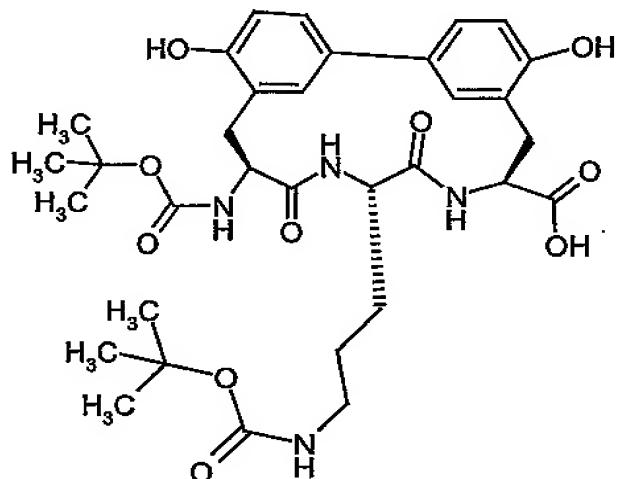
LC-MS (Methode 9)  $R_t = 0.28 \text{ min.}$

MS:  $m/z = 457 (\text{M}+\text{H})^+$

**Beispiel 83A**

(8S,11S,14S)-14-[(tert-Butoxycarbonyl)-amino-11-[3-[(tert-butoxycarbonyl)-amino]propyl]-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1<sup>2,6</sup>]-henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carbonsäure

5



225 mg (0.42 mmol) der Verbindung aus Beispiel 82A werden in 2.25 ml Wasser und 2.25 ml 1 N Natronlauge gelöst, im Eisbad gekühlt und unter Rühren mit 278 mg (1.27 mmol) Di-tert-butyl-dicarbonat versetzt. Man erwärmt nach der Zugabe kurz auf 30°C und lässt über Nacht bei RT weiterreagieren. Man säuert mit 0.1 N Salzsäure bis etwa pH = 5 an und dampft alles vorsichtig im Vakuum bei RT zur Trockne ein. Den Rückstand röhrt man mit Diethylether aus, filtriert und trocknet ihn bis zur Gewichtskonstanz.

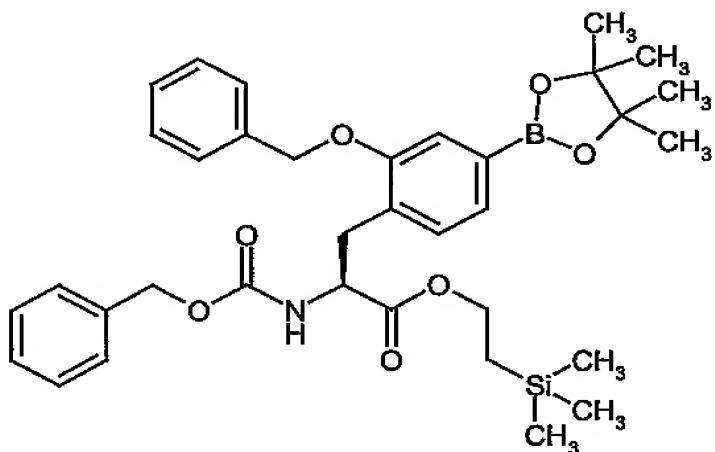
10 Ausbeute: 259 mg (93% d.Th.)

LC-MS (Methode 18): R<sub>t</sub> = 1.96 min.

15 MS: m/z = 656 (M+H)<sup>+</sup>

**Beispiel 84A**

**2-(Trimethylsilyl)ethyl-2-(benzyloxy)-N-[(benzyloxy)carbonyl]-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-L-phenylalaninat**



5

0.924 g (3.64 mmol, 1.15 Äquiv.) 4,4,4',4',5,5,5',5'-Octamethyl-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolan, 0.932 g (9.50 mmol, 3 Äquiv.) Kaliumacetat und 0.116 g (0.160 mmol, 0.05 Äquiv.) Bis-(diphenylphosphino)ferrocenpalladium(II)chlorid werden  
10 bei RT zu einer entgasten Lösung von 2.00 g (3.17 mmol) 2(S)-Benzylloxycarbonylamino-3-(2-benzyloxy-5-iod-phenyl)-propionsäure-(2-trimethylsilyl)-ethylester (Beispiel 11A) in 20 ml DMF gegeben. Die Mischung wird 6 Stunden bei 80°C nachgeführt. Man nimmt in Wasser und Essigsäureethylester auf, trennt die Phasen und wäscht die wässrige Phase mehrfach mit Essigsäureethylester.  
15 Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Das Rohprodukt wird durch Chromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/ Essigsäureethylester 10:1) gereinigt.

Ausbeute: 1.12 g (56% d. Th.)

LC-MS (Methode 22):  $R_t = 4.50 \text{ min}$

20 MS (EI):  $m/z = 632 (\text{M}+\text{H})^+$

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.92$  (dd, 2H), 1.31 (s, 12H), 2.95-3.95 (m, 2H), 4.11 (m, 2H), 4.55 (11 (m, 1H), 4.99 (s, 2H), 5.08 (s, 2H), 5.53 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.15-7.47 (m, 10 H), 7.58 (d, 1H), 7.67 (dd, 1H).

In Analogie zu Beispiel 37A können die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele 85A bis 87A hergestellt werden.

5

Beispiel-Nr.	Struktur	Analytische Daten
85A		LC-MS (Methode 15): $R_t = 3.12 \text{ min.}$ MS (EI): $m/z = 701$ $(M+H)^+$
86A		LC-MS (Methode 15): $R_t = 3.08 \text{ min.}$ MS (EI): $m/z = 687$ $(M+H)^+$
87A		LC-MS (Methode 15): $R_t = 3.14 \text{ min.}$ MS (EI): $m/z = 701$ $(M+H)^+$

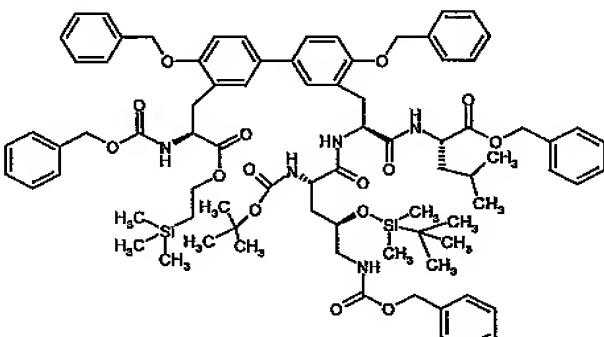
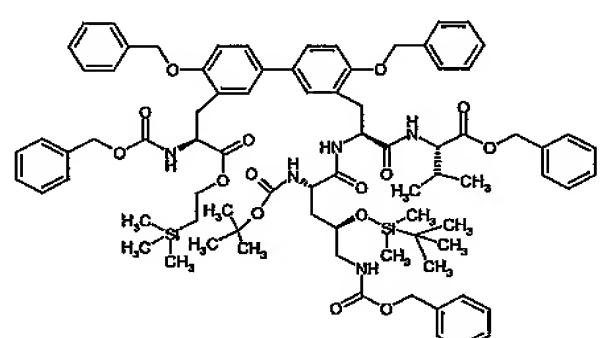
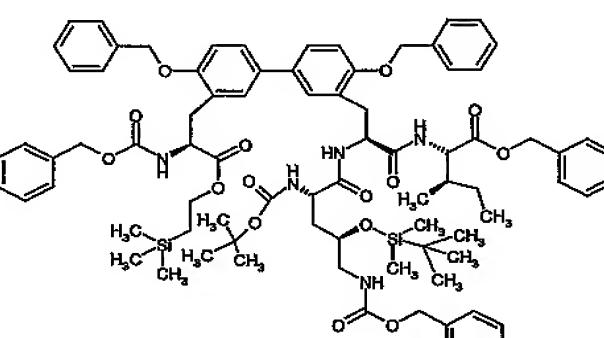
In Analogie zu Beispiel 42A können die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele 88A bis 90A hergestellt werden.

Beispiel-Nr.	Struktur	Analytische Daten
88A		LC-MS (Methode 16): R <sub>t</sub> = 2.59 min. MS (EI): m/z = 1078 (M+H) <sup>+</sup>
89A		LC-MS (Methode 15): R <sub>t</sub> = 3.49 min. MS (EI): m/z = 1064 (M+H) <sup>+</sup>
90A		LC-MS (Methode 15): R <sub>t</sub> = 3.55 min. MS (EI): m/z = 1078 (M+H) <sup>+</sup>

In Analogie zu Beispiel 47A können die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele 91A bis 93A hergestellt werden.

Beispiel-Nr.	Struktur	Analytische Daten
91A		LC-MS (Methode 16): $R_t = 2.59$ min. MS (EI): $m/z = 1078$ ( $M+H$ ) <sup>+</sup>
92A		--
93A		--

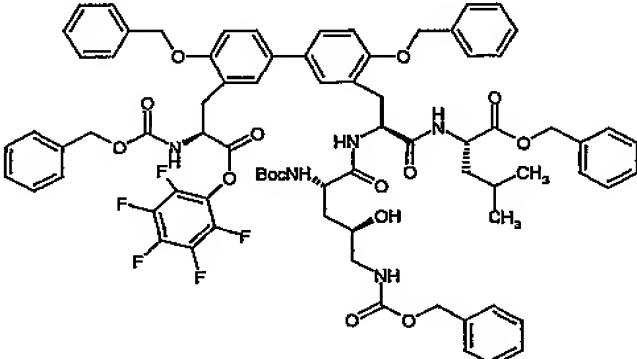
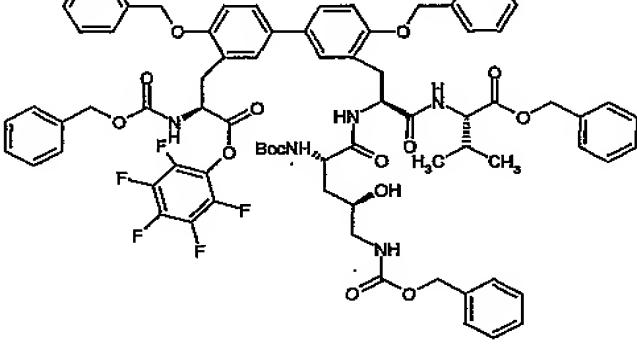
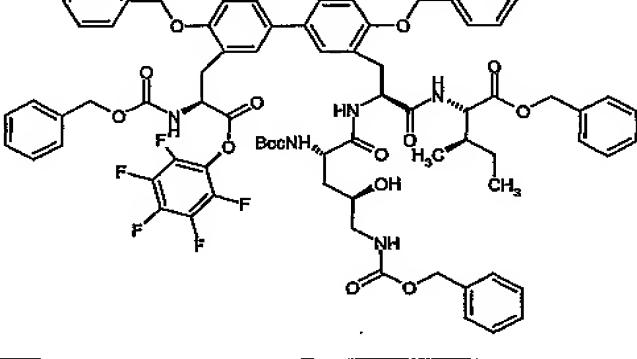
In Analogie zu Beispiel 52A können die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiel 94A bis 96A hergestellt werden.

Beispiel-Nr.	Struktur	Analytische Daten
94A		LC-MS (Methode 16): $R_t = 3.40$ min. MS (EI): $m/z = 1457$ ( $M+H$ ) <sup>+</sup>
95A		LC-MS (Methode 16): $R_t = 3.17$ min MS (EI): $m/z = 1442$ ( $M+H$ ) <sup>+</sup>
96A		LC-MS (Methode 16): $R_t = 3.33$ min MS (EI): $m/z = 1457$ ( $M+H$ ) <sup>+</sup>

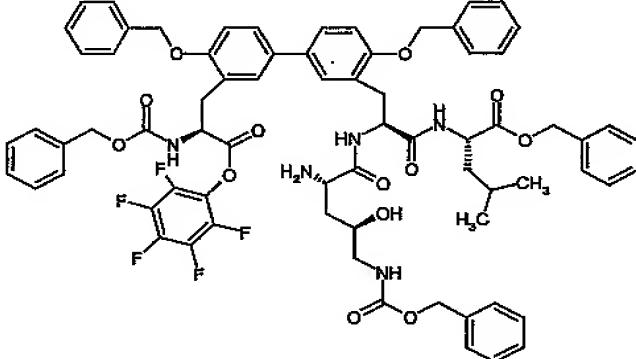
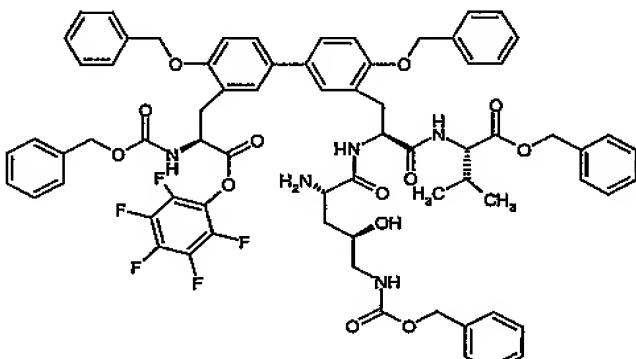
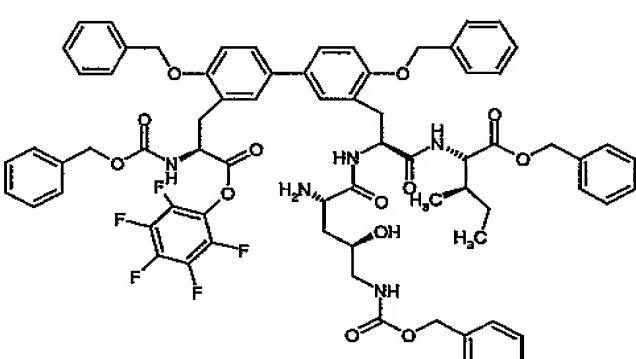
In Analogie zu Beispiel 57A können die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele 97A bis 99A hergestellt werden.

Beispiel-Nr.	Struktur
97A	
98A	
99A	

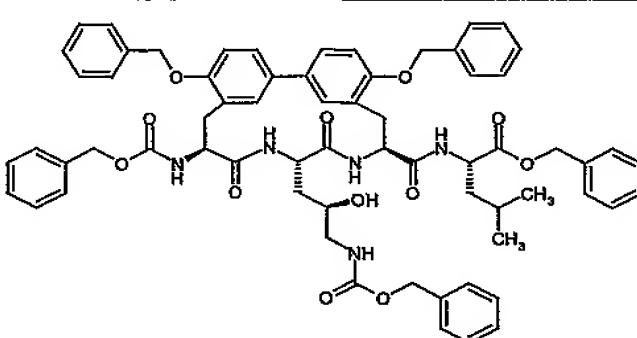
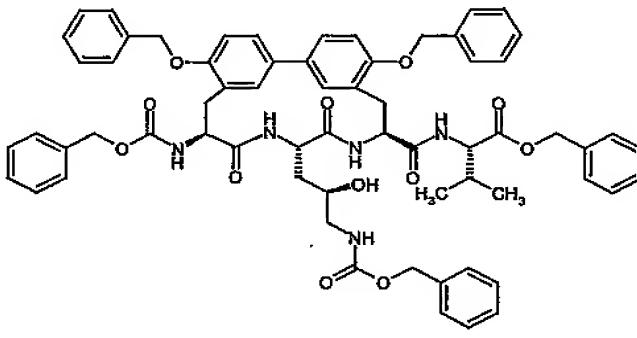
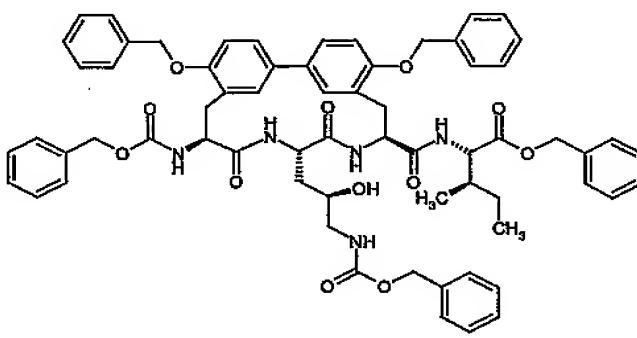
In Analogie zu Beispiel 62A können die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele 100A bis 102A hergestellt werden.

Beispiel-Nr.	Struktur
100A	
101A	
102A	

In Analogie zu Beispiel 67A können die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele 103A bis 105A hergestellt werden.

Beispiel-Nr.	Struktur
103A	
104A	
105A	

In Analogie zu Beispiel 72A können die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele 106A bis 108A hergestellt werden.

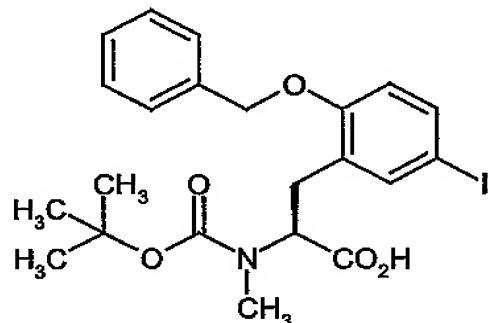
Beispiel-Nr.	Struktur	Analytische Daten
106A		LC-MS (Methode 15): $R_t = 3.10 \text{ min.}$ MS (EI): $m/z = 1124$ $(M+H)^+$
107A		LC-MS (Methode 24): $R_t = 3.31 \text{ min.}$ MS (EI): $m/z = 1110$ $(M+H)^+$
108A		LC-MS (Methode 24): $R_t = 3.32 \text{ min.}$ MS (EI): $m/z = 1124$ $(M+H)^+$

In Analogie zu Beispiel 24A kann das in der folgenden Tabelle aufgeführte Beispiel 109A hergestellt werden.

Beispiel-Nr.	Struktur	Analytische Daten
109A		LC-MS (Methode 24): $R_t = 1.94 \text{ min}$ MS (EI): $m/z = 729$ $(M+H)^+$

**Beispiel 110A**

**2-(Benzylxy)-N-(tert-butoxycarbonyl)-iod-N-methyl-L-phenylalanin**



5

Unter Argonatmosphäre werden 500 mg (1 mmol) der Verbindung aus Beispiel 6A in 20 ml THF gelöst, mit 90.5 mg (3.02 mmol) Natriumhydrid und 0.51 ml (1141.6 mg; 8.04 mmol) Methyliodid (80%-ig) versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Man verdünnt mit 25 ml Essigsäureethylester und 25 ml Wasser und stellt mit 0.1 N Salzsäure auf pH = 9 ein. Man engt im Vakuum auf ein kleines Volumen ein. Man versetzt mit 10 ml Essigsäureethylester und 10 ml Wasser, schüttelt alles heftig und trennt die organische Phase ab. Nach Trocknen mit Natriumsulfat und Einengen im Vakuum erhält man 140 mg Produkt (19% d. Th.).

10  
15

- 132 -

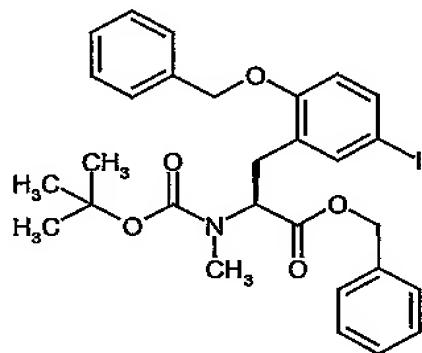
Die wässrige Phase säuert man an ( $\text{pH} = 3$ ) und schüttelt sie dreimal mit 20 ml Essigsäureethylester aus. Nach Einengen im Vakuum und Trocknen im Vakuum erhält man 351 mg Produkt (68% d. Th.).

LC-MS (Methode 17):  $R_t = 3.9$  min.

5 MS (EI):  $m/z = 511 (\text{M}+\text{H})^+$

### Beispiel 111A

**Benzyl-2-(benzyloxy)-N-(tert-butoxycarbonyl)-5-iod-N-methyl-L-phenylalaninat**



10

Die Herstellung erfolgt analog zu Beispiel 7A aus 350 mg (0.68 mmol) der Verbindung aus Beispiel 110A, 8.29 mg (0.07 mmol) DMAP, 148 mg (1.37 mmol) Benzylalkohol und 157.46 mg (0.82 mmol) EDC in 3 ml Acetonitril.

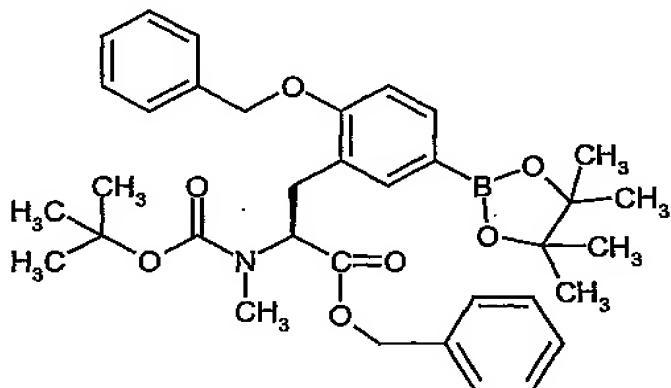
15 Ausbeute: 382 mg (93% d. Th.)

LC-MS (Methode 17):  $R_t = 4.8$  min.

MS (EI):  $m/z = 601 (\text{M}+\text{H})^+$

**Beispiel 112A**

**Benzyl-2-(benzyloxy)-N-(tert-butoxycarbonyl)-N-methyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-L-phenylalaninat**



5

Analog zu Beispiel 8A werden 380 mg (0.63 mmol) der Verbindung aus Beispiel 111A in einem ausgeheizten Kolben in 4 ml DMF vorgelegt und unter Rühren bei Raumtemperatur mit 184.5 mg (0.73 mmol) 4,4,4',4',5,5,5',5'-Octamethyl-2,2'-bi-10 1,3,2-dioxaborolan, 186 mg (1.9 mmol) Kaliumacetat und 23.15 mg (0.03 mmol) Bis(diphenylphosphino)-ferrocen-palladium(II)chlorid versetzt. Man lässt 4 h bei 80°C reagieren. Nach der Aufarbeitung und Chromatographie (Kieselgel 60, Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester = 4/1) erhält man das Produkt.

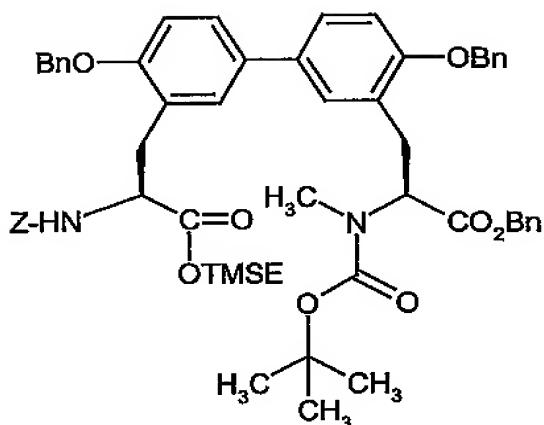
Ausbeute: 196 mg

15 LC-MS (Methode 17):  $R_t = 4.9 \text{ min.}$

MS (EI):  $m/z = 601 (\text{M}+\text{H})^+$

**Beispiel 113A**

**2(S)-Benzylloxycarbonylamino-3-[4,4'-bis-benzyloxy-3'-(2(S)-benzyloxy-carbonyl-(2-tert-butoxycarbonyl-2-methyl)amino-ethyl)-biphenyl-3-yl]-propionsäure-2-(trimethylsilyl)-ethylester**



Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 12A (Methode B) aus 190 mg (0.32 mmol) der Verbindung aus Beispiel 112A, 199.5 mg (0.32 mmol) der Verbindung aus Beispiel 11A, 195.5 mg (0.63 mmol) Cäsiumcarbonat und 23.15 mg (0.03 mmol) Bis(diphenylphosphino)ferrocen-palladium(II)chlorid in 1.5 ml DMF unter Argonatmosphäre.

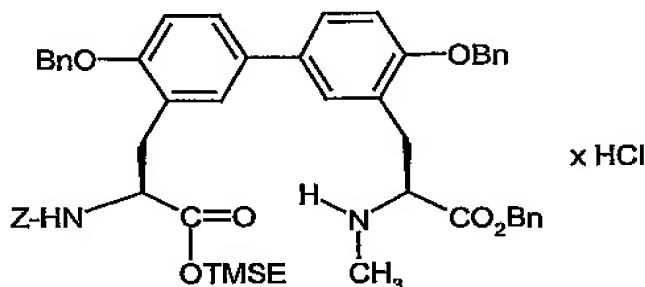
Ausbeute: 212 mg (66% d. Th.)

LC-MS (Methode 25):  $R_t = 4.86$  min.

MS (EI):  $m/z = 978$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

#### Beispiel 114A

2(S)-Benzylloxycarbonylamino-3-[4,4'-bis-benzyloxy-3'-(2(S)-benzyloxy-carbonyl-2-methylaminoethyl-biphenyl-3-yl)-propionsäure-2-(trimethylsilyl)-ethylester-Hydrochlorid



Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 15A aus 930 mg (0.95 mmol) der Verbindung aus Beispiel 113A und 22.14 ml einer 4 M Dioxan-/Chlorwasserstofflösung in 15 ml Dioxan.

Ausbeute: 915 mg (78% d. Th.)

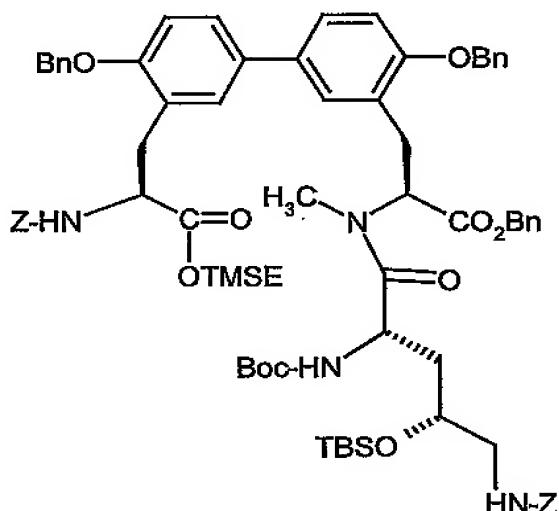
5 LC-MS (Methode 25):  $R_t = 2.53$  min.

MS (EI):  $m/z = 878$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

**Beispiel 115A**

2(S)-{Methyl-[5-benzyloxycarbonylamino-2(S)-tert-butoxycarbonylamino-4(R)-

10 (tert-butyldimethylsilyloxy)-pentanoyl]amino}-3-{4,4'-bis-benzyloxy-3'-[2(S)-benzyloxycarbonylamino-2-(2-trimethylsilyl-ethoxycarbonyl)ethyl]-biphenyl-3-yl}-propionsäurebenzylester



15

Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 16A aus 922 mg (1.01 mmol) der Verbindung aus Beispiel 114A, 0.5 g (1.01 mmol) der Verbindung aus Beispiel 14A, 421 mg (1.11 mmol) HATU und 0.7 ml (518 mg; 3.27 mmol) DIPPEA in 4.2 ml DMF.

20 Ausbeute: 703 mg (51% d. Th.)

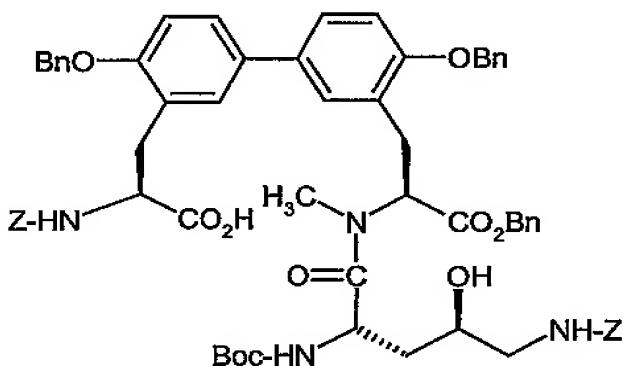
LC-MS (Methode 16):  $R_t = 3.17$  min.

MS (EI):  $m/z = 1356$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

**Beispiel 116A**

2(S)-Benzylloxycarbonylamino-3-{4,4'-bis-benzylxy-3'-[2(S)-benzylxy-carbonyl-2-{methyl-(5-benzylloxycarbonylamino-2(S)-tert-butoxycarbonyl-amino-4(R)-hydroxy-pentanoyl)amino}-ethyl]-biphenyl-3-yl}-propionsäure

5



Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 17A aus 360 mg (0.27 mmol) der Ver-  
10 bindung aus Beispiel 115A und 0.8 ml (3 Äquiv.) 1 M Tetrabutylammoniumfluorid-Lösung (THF) in 20 ml DMF.

Ausbeute: 159 mg (53% d. Th.)

LC-MS (Methode 23): R<sub>t</sub> = 3.19 min.

MS (EI): m/z = 1142 (M+H)<sup>+</sup>

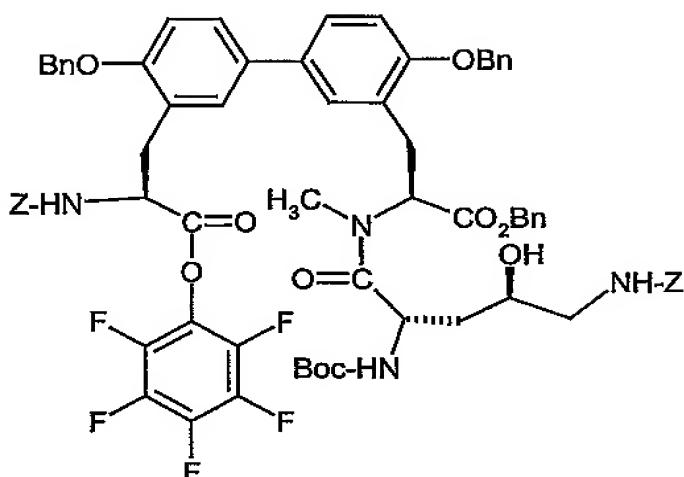
15

**Beispiel 117A**

2(S)-[Methyl-(5-benzylloxycarbonylamino)-2(S)-tert-butoxycarbonylamino-4(R)-hydroxy-pentanoyl]amino-3-[4,4'-bis-benzylxy-3'-(2(S)-benzylloxycarbonyl-amino-2-pentafluorophenoxy carbonyl-ethyl)-biphenyl-3-yl]-propionsäure-

20

benzylester



Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 18A (Methode A) aus 330 mg (0.29 mmol) der Verbindung aus Beispiel 116A, 265.6 mg (1.44 mmol) Pentafluorphenol, 3.53 mg (0.03 mmol) DMAP und 60.87 mg (0.32 mmol) EDC in 10 ml Di-chlormethan.

Ausbeute: 271 mg (69% d. Th.)

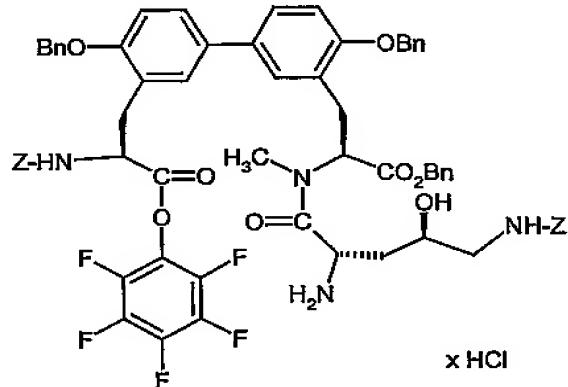
LC-MS (Methode 23):  $R_t = 3.38$  min.

MS (EI):  $m/z = 1308$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

## 10 Beispiel 118A

**2(S)-[Methyl-(5-benzyloxycarbonylamino)-2(S)-amino-4(R)-hydroxy-pentanoyl]amino-3-[4,4'-bis-benzyloxy-3'-(2(S)-benzyloxycarbonylamino-2-penta-fluor-phenyloxycarbonyl-ethyl)-biphenyl-3-yl]-propionsäurebenzylester-Hydrochlorid**

15



130 mg (0.1 mmol) der Verbindung aus Beispiel 117A werden in 0.5 ml Dioxan gelöst und vorsichtig mit 5 ml 4 M Dioxan-Chlorwasserstoff-Lösung versetzt (Eisbad). Nach 30 Minuten lässt man bei Raumtemperatur noch 2 h weiterreagieren.

5 Man dampft alles im Vakuum zur Trockne ein und trocknet im Hochvakuum bis zur Gewichtskonstanz.

Ausbeute: 130 mg (70% d. Th.)

LC-MS (Methode 15):  $R_t = 2.68$  min.

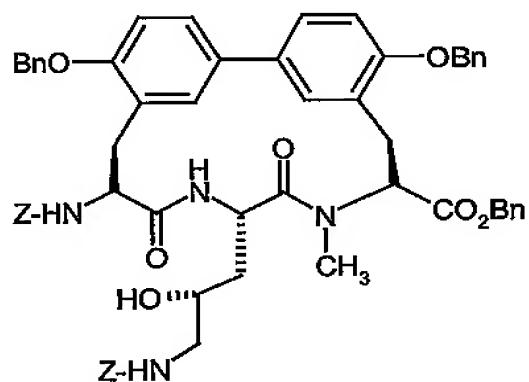
MS (EI):  $m/z = 1208$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

10

#### Beispiel 119A

Benzyl-(8S, 11S, 14S)-5,17-bis(benzyloxy)-14-{{(benzyloxy)carbonyl}amino}-11-((2R)-3-{{(benzyloxy)carbonyl}amino}-2-hydroxypropyl-9-methyl-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1<sup>2,6</sup>]heicos-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxylat

15



130 mg (0.1 mmol) der Verbindung aus Beispiel 118A werden in 220 ml trockenem Chloroform vorgelegt. Bei Raumtemperatur versetzt man unter Rühren innerhalb von 20 Minuten mit 23 ml (20 Äquiv.) Triethylamin in 5 ml Dichlormethan. Man lässt über Nacht nachröhren. Anschließend wird alles im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird mit Acetonitril ausgerüttelt. Nach dem Trocknen des Rückstandes gewinnt man 44 mg Produkt. Aus der Mutterlauge wird durch RP-HPLC noch weiteres Produkt gewonnen (30 mg).

- 139 -

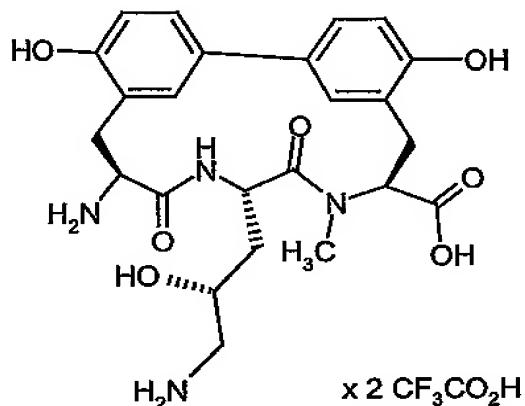
Ausbeute: 74 mg (69% d. Th.)

LC-MS (Methode 15):  $R_t = 3.13$  min.

MS (EI):  $m/z = 1024$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

5    **Beispiel 120A**

(8S, 11S, 14S)-14-Amino-11-[(2R)-3-amino-2-hydroxypropyl]-5,17-dihydroxy-9-methyl-10,13-dioxo-9,12-diazatriacyclo[14.3.1.1<sup>2,6</sup>]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-carbonsäure-Di-trifluoracetat



10

33 mg (0.032 mmol) der Verbindung aus Beispiel 119A werden mit verdünnter Trifluoressigsäure vorsichtig behandelt. Die entstandene klare Lösung wird anschließend lyophilisiert.

15    Ausbeute: 23 mg (quantitativ)

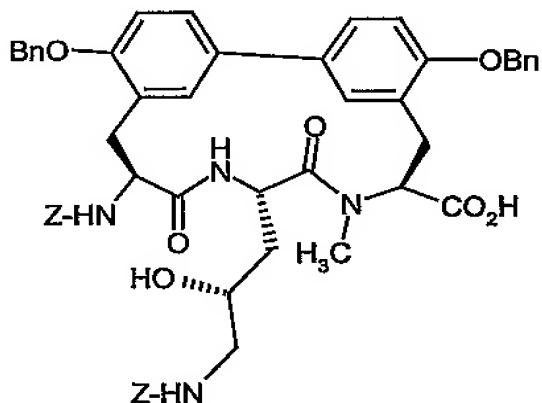
LC-MS (Methode 15):  $R_t = 0.92$  min.

MS (EI):  $m/z = 486$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

**Beispiel 121A**

(8S, 11S, 14S)-5,17-Bis(benzyloxy)-14-{[benzyloxycarbonyl]amino}-11-(2R)-3-  
 {[benzyloxycarbonyl]-amino}-2-hydroxypropyl-9-methyl-10,13-dioxo-9,12-  
 diazatricyclo[14.3.1.1<sup>2,6</sup>]heneicos-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carbonsäure

5



37 mg (0.04 mmol) der Verbindung aus Beispiel 119A werden in 2 ml THF gelöst,  
 mit 0.14 ml 1 N Lithiumhydroxid-Lösung versetzt und 3 h bei Raumtemperatur  
 10 gerührt. Anschließend säuert man mit 1 N Salzsäure an und dampft alles im  
 Hochvakuum zur Trockne ein.

Ausbeute: 33 mg (71% d. Th.)

LC-MS (Methode 23): R<sub>t</sub> = 2.90 min.

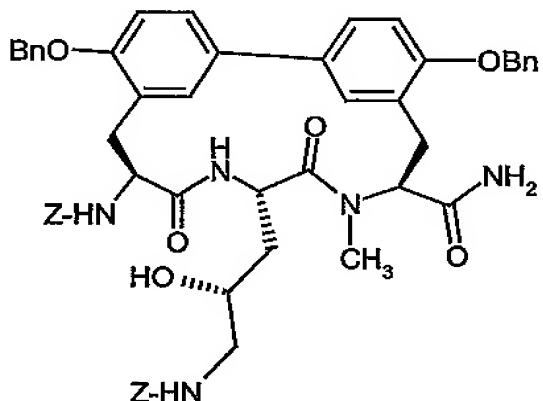
MS (EI): m/z = 934 (M+H)<sup>+</sup>

15

Beispiel 122A

(8S, 11S, 14S)-5,17-Bis(benzyloxy)-14-{[benzyloxycarbonyl]amino}-11-(2R)-3-  
 {[benzyloxycarbonyl]amino}-2-hydroxypropyl-9-methyl-10,13-dioxo-9,12-diaza-  
 tricyclo[14.3.1.1<sup>2,6</sup>]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carbonsäureamid

5



30 mg (0.03 mmol) der Verbindung aus Beispiel 121A werden in 1 ml DMF gelöst und mit 0.01 ml (3 Äquiv.) Triethylamin versetzt. Nach Abkühlen der Reaktionslösung im Eisbad versetzt man mit 8.76 mg (2 Äquiv.) Chlorameisensäureisobutylester und lässt 30 Minuten reagieren. Nach einer weiteren Stunde Rühren bei Raumtemperatur versetzt man mit 0.64 ml (10 Äquiv.) 0.5 N Dioxan-Ammoniak-Lösung und röhrt über Nacht. Nach Einengen im Vakuum wird der Rückstand mittels RP-HPLC gereinigt.

10 Ausbeute: 11 mg (37% d. Th.)

LC-MS (Methode 23): R<sub>t</sub> = 2.91 min.

MS (EI): m/z = 934 (M+H)<sup>+</sup>

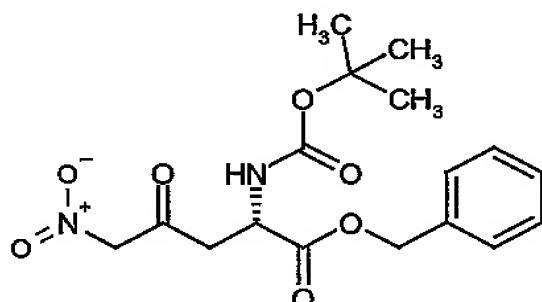
Analog zu den oben aufgeführten Vorschriften der Beispiele 115A bis 122A werden die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele 123A bis 129A aus den entsprechenden Edukten hergestellt:

Beispiel-Nr.	Struktur	hergestellt analog	Analytische Daten
123A		115A	LC-MS (Methode 25): R <sub>t</sub> = 4.85 min. MS (EI): m/z = 1226 (M+H) <sup>+</sup>
124A		116A	LC-MS (Methode 25): R <sub>t</sub> = 2.04 min. MS (EI): m/z = 1126 (M+H) <sup>+</sup>
125A		117A	LC-MS (Methode 25): R <sub>t</sub> = 3.79 min. MS (EI): m/z = 1292 (M+H) <sup>+</sup>
126A		118A	LC-MS (Methode 25): R <sub>t</sub> = 3.72 min. MS (EI): m/z = 1192 (M+H) <sup>+</sup>
127A		119A	LC-MS (Methode 25): R <sub>t</sub> = 4.39 min. MS (EI): m/z = 1008 (M+H) <sup>+</sup>

Beispiel-Nr.	Struktur	hergestellt analog	Analytische Daten
128A		121A	LC-MS (Methode 26): R <sub>t</sub> = 3.64 min. MS (EI): m/z = 918 (M+H) <sup>+</sup>
129A		122A	LC-MS (Methode 25): R <sub>t</sub> = 3.8 min. MS (EI): m/z = 917 (M+H) <sup>+</sup>

Beispiel 130A

## 2(S)-tert-Butoxycarbonylamino-5-nitro-4-oxo-pentansäure-benzylester



5

Eine Lösung A von 10 g (30.9 mmol) 2(S)-tert-Butoxycarbonylamino-bernsteinsäure-1-benzylester und 5.27 g (32.5 mmol) 1,1'-Carbonyldiimidazol in 100 ml Tetrahydrofuran wird 5 h bei RT gerührt. Zu einer Lösung B von 3.2 g (34.2 mmol) Kalium-tert-butylat in 100 ml Tetrahydrofuran werden bei 0°C 18.8 g (30.9 mmol) Nitromethan zugetropft. Die Lösung B wird unter Erwärmen auf RT nachgerührt, und anschließend wird bei RT Lösung A zugetropft. Die resultierende Mischung

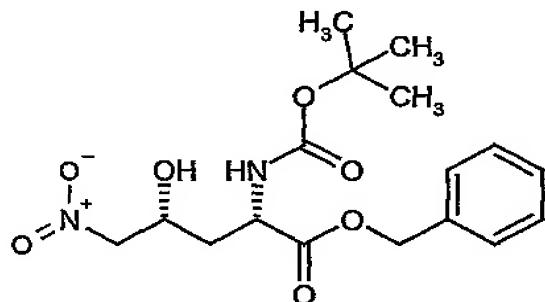
wird 16 h bei RT gerührt und mit 20%iger Salzsäure auf pH 2 eingestellt. Das Lösungsmittel wird eingedampft. Das zurückbleibende Rohprodukt wird in Essigsäureethylester/Wasser aufgenommen. Nach Trennung der Phasen wird die organische Phase zweimal mit Wasser ausgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Man erhält 13 g (99% d. Th.) des Produkts.

5 MS (ESI): m/z = 334 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 1.37 (s, 9H), 2.91 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 4.44 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 5.81 (m, 2H), 7.2-7.5 (m, 5H).

10 **Beispiel 131A**

**2(S)-tert-Butoxycarbonylamino-4(R)-hydroxy-5-nitro-pentansäure-benzylester**



15 Eine Lösung von 11.3 g (30.8 mmol) 2(S)-tert-Butoxycarbonylamino-5-nitro-4-oxo-pentansäure-benzylester in 300 ml Tetrahydrofuran wird auf -78°C gekühlt, mit 30.8 ml einer 1M Lösung von L-Selectrid® in Tetrahydrofuran tropfenweise versetzt und 1 h bei -78°C nachgerührt. Nach Erwärmen auf RT wird die Lösung vorsichtig mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung versetzt. Die Reaktionslösung wird eingeengt und der Rückstand in Wasser und Essigsäureethylester aufgenommen. Die wässrige Phase wird dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt wird an Kieselgel 60 vorgereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester 10/1), die gesammelten Fraktionen werden eingeengt und mit Cyclohexan/Essigsäureethylester 5/1 ausgerührt. Die zurückbleibenden Kristalle werden abgesaugt und getrocknet. Man erhält 2.34 g (21% d. Th.) des gewünschten

20

25

- 145 -

Diastereomers. Aus der Mutterlauge erhält man durch chromatographische Trennung an Lichrospher Diol 10  $\mu\text{M}$  (Laufmittel: Ethanol/*iso*-Hexan 5/95) weitere 0.8 g (6.7%) des Produkts.

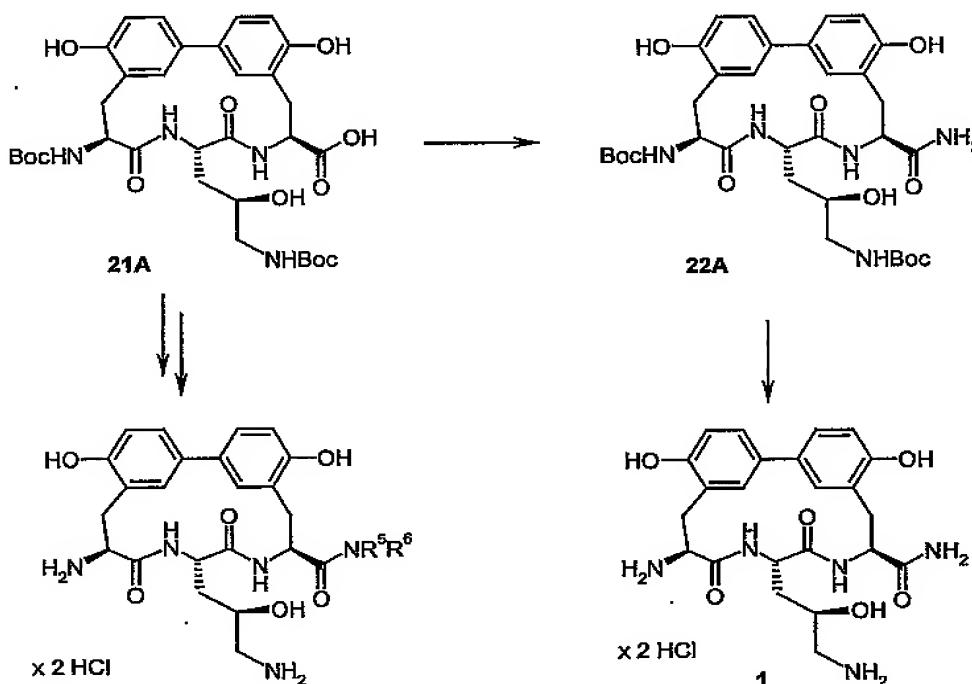
MS (ESI):  $m/z = 369 (\text{M}+\text{H})^+$ .

5       $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta = 1.38$  (s, 9H), 1.77 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 4.10-4.44 (m, 3H), 4.67 (m, 1H), 5.12 (m, 2H), 5.49 (d, 1H), 7.25-7.45 (m, 5H).

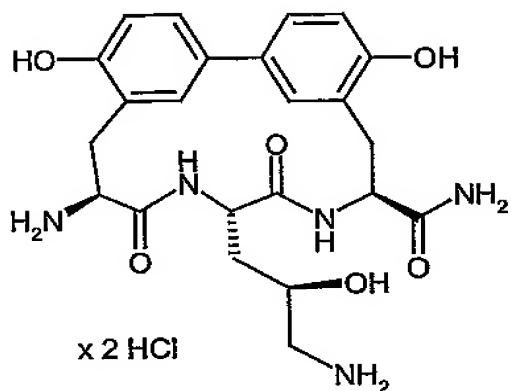
Ausführungsbeispiele

Die Synthese von Ausführungsbeispielen kann ausgehend von partiell geschützten Biphenomycin-Derivaten (wie z.B. 21A) erfolgen.

5

Beispiel 1

10 (8*S*,11*S*,14*S*)-14-Amino-11-[(2*R*)-3-amino-2-hydroxypropyl]-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1<sup>2,6</sup>]heptadeca-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carbonsäureamid Dihydrochlorid

Methode A:

Zu einer Lösung von 2.15 mg (3.2 µmol) *tert*-Butyl-(2*R*)-3-[(8*S*,11*S*,14*S*)-8-(amino-carbonyl)-14-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diaza-tricyclo[14.3.1.1<sup>2,6</sup>]heptadeca-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-11-yl]-2-hydroxy-propyl-carbamat (Beispiel 22A) in trockenem Dioxan (p.a., 1.0 ml) wird unter Argon eine 4 M Lösung von Salzsäuregas in Dioxan (1.0 ml) zugetropft. Nach ca. 30 min ist vollständiger Umsatz erreicht. Das Reaktionsgemisch wird eingefroren und mittels Gefriertrocknung von Lösungsmitteln befreit. Die Aufreinigung erfolgt durch Gel-chromatographie [Sephadex LH-20; Methanol / konzentrierte Salzsäure (1:0.0001) dotiert mit Natriumdisulfid], wobei 1.4 mg (80% d. Th.) Produkt erhalten werden.

HPLC-UV-Vis (Methode 14): R<sub>t</sub> = 3.09 min.

$\lambda_{\max}$  (qualitativ) = ~204 nm (s), 269 (m), ~285 (sh) (H<sub>2</sub>O/Acetonitril + 0.01% TFA [7:3]).

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1.79 (ddd, 1H, J = 13.6, 9.2, 5.9Hz), 1.99 (ddd, 1H, J = 13.6, 9.6, 4.0Hz), 2.82 (dd, 1H, J = 12.8, 9.6Hz), 2.87 (dd, 1H, J = 17.1, 12.1Hz), 3.04 (dd, 1H, J = 12.8, 2.9Hz), 3.11 (dd, 1H, J = 14.8, 3.0Hz), 3.38 (dd, 1H, J = 16.9, 1.9Hz), 3.57 (dd, 1H, J = 11.7, 5.4Hz), 3.92 (tt, 1H, J = 9.4, 3.5Hz), 4.23 (dd, 1H, J = 4.9, 3.0Hz), 4.90 (m, 1H), 4.91 (m, 1H), 6.79 (d, 1H, J = 8.3Hz), 6.85 (d, 1H, J = 8.4Hz), 7.10 (d, 1H, J = 2.3Hz), 7.25 (dd, 1H, J = 8.3, 2.3Hz), 7.36 (dd, 1H, J = 8.5, 2.4Hz), 7.44 (d, 1H, J = 2.1Hz).

<sup>13</sup>C NMR (125.5 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 30.3, 30.8, 39.5, 45.4, 50.6, 53.8, 55.3, 65.3, 115.6, 116.3, 120.8, 125.3, 126.2, 126.8, 127.0, 130.9, 132.7, 133.5, 155.0, 155.7, 168.4, 172.8, 177.0.

LC-HR-FT-ICR-MS (Methode 13): ber. für C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub> [M+H]<sup>+</sup> 472.2191

5 gef. 472.2191.

Methode B:

Unter Argon werden 14.8 mg (0.02 mmol) *tert*-Butyl-(2*R*)-3-[(8*S*,11*S*,14*S*)-8-(aminocarbonyl)-14-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1<sup>2,6</sup>]heptadeca-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-11-yl]-2-hydroxypropylcarbamat (Beispiel 22A) in 0.5 ml Dioxan vorgelegt. Die Mischung wird auf 0°C abgekühlt und mit 0.8 ml 4 M Salzsäurelösung in Dioxan tropfenweise versetzt. Nach 45 min wird das Gemisch im Vakuum einrotiert und der Rückstand noch zweimal mit Dioxan aufgenommen und erneut im Vakuum einrotiert. Das Produkt wird am Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 12 mg (100 % d. Th.).

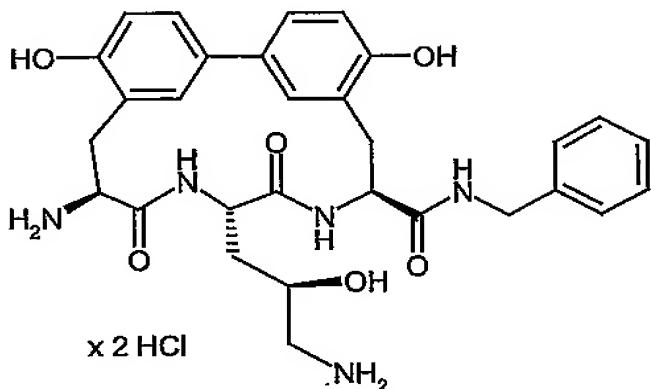
HPLC (Methode 8): R<sub>t</sub> = 4.87 min.

MS (EI): m/z = 472 (M+H-2HCl)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O): δ = 0.58-0.67 (m, 2H), 1.65-1.86 (m, 3H), 1.88-1.98 (m, 1H), 2.03-2.13 (m, 1H), 2.87-3.02 (m, 4H), 3.09-3.19 (m, 2H), 3.38 (d, 1H), 3.59-3.69 (m, 2H), 3.88-3.96 (m, 1H), 4.46-4.51 (m, 1 H), 4.85-5.01 (m, 5H), 6.98 (dd, 2H), 7.05 (dd, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.50 (dd, 1H).

Beispiel 2

(8*S*,11*S*,14*S*)-14-Amino-11-[(2*R*)-3-amino-2-hydroxypropyl]-N-benzyl-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1<sup>2,6</sup>]heptadeca-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxamid Dihydrochlorid



Zu einer Lösung von *tert*-Butyl-(2*R*)-3-[(8*S*,11*S*,14*S*)-8-[(benzylamino)carbonyl]-14-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo-

5 [14.3.1.1<sup>2,6</sup>]heptadeca-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-11-yl]-2-hydroxypropylcarbamat  
 (Beispiel 23A) in 0.5 ml 1,4-Dioxan werden unter Eiskühlung 0.5 ml 4 N Salzsäure-Lösung in Dioxan getropft. Die Eiskühlung wird entfernt und die Mischung wird 2 h bei RT gerührt, bevor im Vakuum eingeengt und im Hochvakuum getrocknet wird. Der Rückstand wird in einem Gemisch von Dichlormethan und Methanol

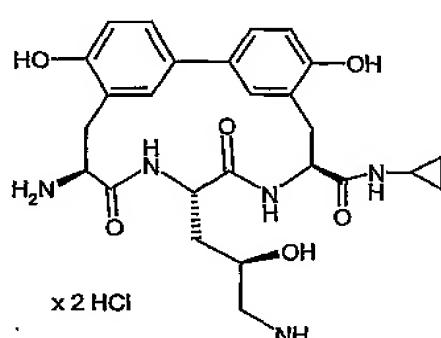
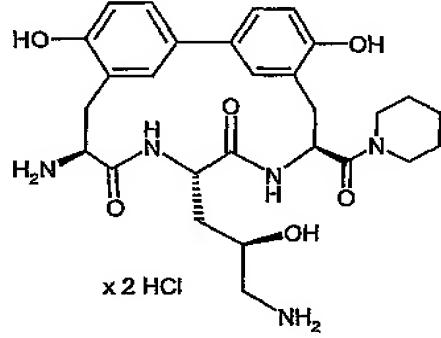
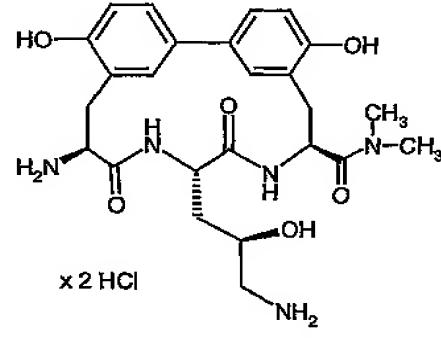
10 aufgenommen und die Lösungsmittel über Nacht abgedampft.

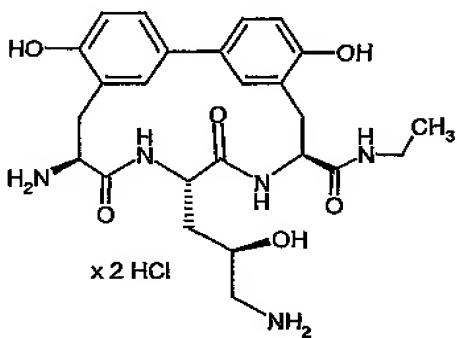
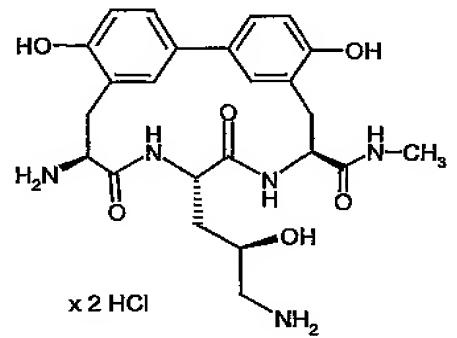
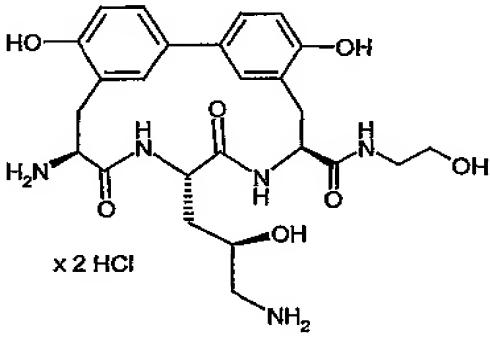
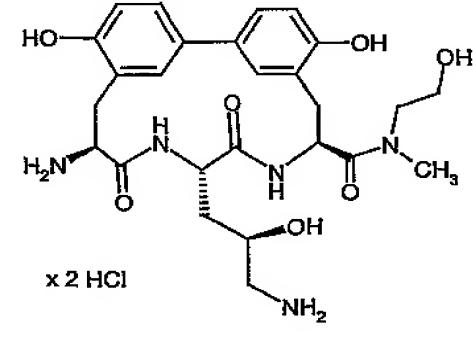
LC-MS (Methode 7): R<sub>t</sub> = 2.02 min.

MS (ESI-pos): m/z = 562 (M+H-2HCl)<sup>+</sup>.

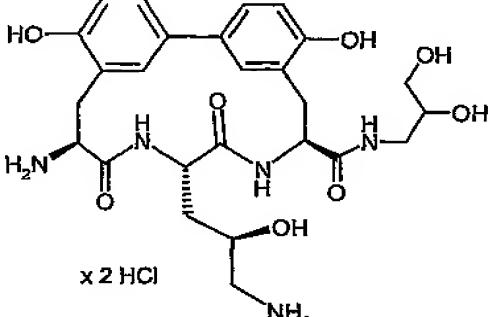
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, D<sub>2</sub>O): δ = 1.70-1.81 (m, 1H), 1.82-1.91 (m, 1H), 2.71-2.84 (m, 2H), 2.89-2.97 (m, 2H), 3.18 (d, 1H), 3.42-3.53 (m, 1H), 3.67-3.73 (m, 1H), 4.21-4.26 (m, 1H), 4.29 (d, 1H), 4.27-4.33 (m, 1H), 4.34 (d, 1H), 6.80-6.83 (m, 2H), 6.89 (s, 1H), 7.19-7.24 (m, 4H), 7.26-7.31 (m, 3H), 7.35 (d, 1H).

Analog zu Beispiel 1 können die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele 3 bis 14 hergestellt werden.

Beispiel-Nr.	Struktur	Analytische Daten
3	 <p>x 2 HCl</p>	LC-MS (Methode 20): $R_t = 1.13$ min. MS (ESIpos): m/z = 512 ( $M+H$ ) <sup>+</sup>
4	 <p>x 2 HCl</p>	LC-MS (Methode 20): $R_t = 2.09$ min. MS (ESIpos): m/z = 540 ( $M+H$ ) <sup>+</sup>
5	 <p>x 2 HCl</p>	LC-MS (Methode 20): $R_t = 1.44$ min. MS (ESIpos): m/z = 500 ( $M+H$ ) <sup>+</sup>

Beispiel-Nr.	Struktur	Analytische Daten
6	 <p>x 2 HCl</p>	LC-MS (Methode 20): $R_t = 0.35$ min. MS (ESIpos): m/z = 500 ( $M+H$ ) <sup>+</sup>
7	 <p>x 2 HCl</p>	LC-MS (Methode 20): $R_t = 0.32$ min. MS (ESIpos): m/z = 486 ( $M+H$ ) <sup>+</sup>
8	 <p>x 2 HCl</p>	LC-MS (Methode 20): $R_t = 0.35$ min. MS (ESIpos): m/z = 516 ( $M+H$ ) <sup>+</sup>
9	 <p>x 2 HCl</p>	LC-MS (Methode 21): $R_t = 2.79$ min. MS (ESIpos): m/z = 530 ( $M+H$ ) <sup>+</sup>

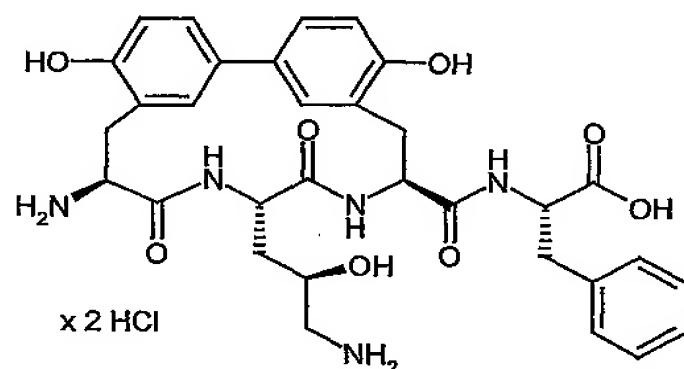
Beispiel-Nr.	Struktur	Analytische Daten
10		LC-MS (Methode 21): $R_t = 2.85$ min. MS (ESIpos): $m/z = 542$ ( $M+H$ ) <sup>+</sup>
11		LC-MS (Methode 21): $R_t = 3.09$ min. MS (ESIpos): $m/z = 576$ ( $M+H$ ) <sup>+</sup>
12		LC-MS (Methode 21): $R_t = 2.88$ min. MS (ESIpos): $m/z = 554$ ( $M+H$ ) <sup>+</sup>
13		LC-MS (Methode 21): $R_t = 3.10$ min. MS (ESIpos): $m/z = 576$ ( $M+H$ ) <sup>+</sup>

Beispiel-Nr.	Struktur	Analytische Daten
14	 x 2 HCl	<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, D <sub>2</sub> O): $\delta = 1.78\text{--}1.88$ (m, 1H), $1.93\text{--}2.00$ (m, 1H), $2.78\text{--}2.88$ (m, 2H), $2.98\text{--}3.06$ (m, 2H), $3.17\text{--}3.30$ (m, 2H), $3.33$ (d, 1H), $3.42\text{--}3.57$ (m, 3H), $3.73\text{--}3.84$ (m, 1H), $4.68\text{--}4.82$ (m, 2H), $6.86$ (d, 1H), $6.87$ (d, 1H), $7.24$ (m, 1H), $7.32$ (d, 1H), $7.40$ (d, 1H). MS (EI): m/z = 546 (M+H) <sup>+</sup> , 568 (M+Na) <sup>+</sup>

**Beispiel 15**

N-{{(8S,11S,14S)-14-amino-11-[(2R)-3-amino-2-hydroxypropyl]-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1<sup>2,6</sup>]heptadeca-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-yl}carbonyl}-L-phenylalanin Dihydrochlorid

5



10 0.02 g (0.02 mmol) Benzyl-N-{{(8S,11S,14S)-5,17-bis(benzyloxy)-14-{{(benzyloxy)}-carbonyl}amino}-11-((2R)-3-{{(benzyloxy)carbonyl}amino}-2-hydroxypropyl)-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1<sup>2,6</sup>]heptadeca-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-

yl]carbonyl}-L-phenylalaninat werden in 6 ml Essigsäure:Wasser:Ethanol (4:1:1) suspendiert und mit 0.01 g Pd/C versetzt. Man hydriert bei Normaldruck unter kräftigem Rühren für 48 h. Die Reaktionslösung wird filtriert. Der Rückstand wird mit 0.25 ml 0.1 N Salzsäure versetzt. Nach Einengen am Rotationsverdampfer trocknet man im Vakuum. Zur weiteren Reinigung wird in Isopropanol:Diethylether (1:1) ausgerührt.

Ausbeute: 0.0037 g (28 % d. Th.)

LC-MS (Methode 15):  $R_t = 1.27$  min.

MS (EI):  $m/z = 620$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

10

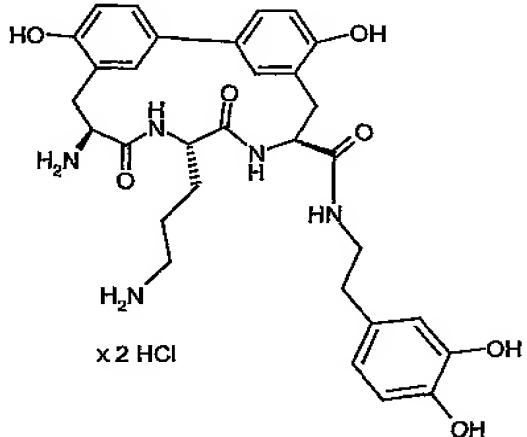
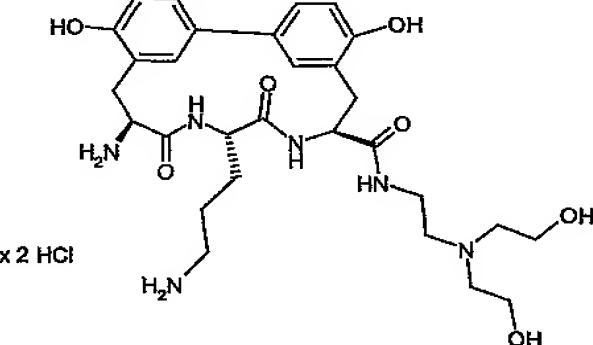
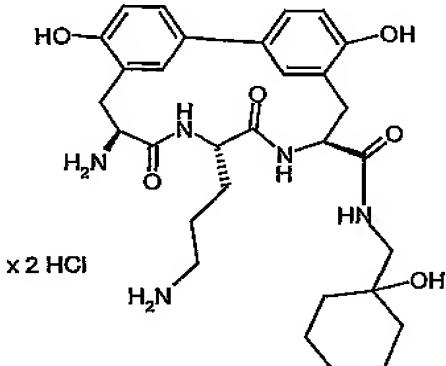
In Analogie zu Beispiel 15 können die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele 16 und 17 hergestellt werden.

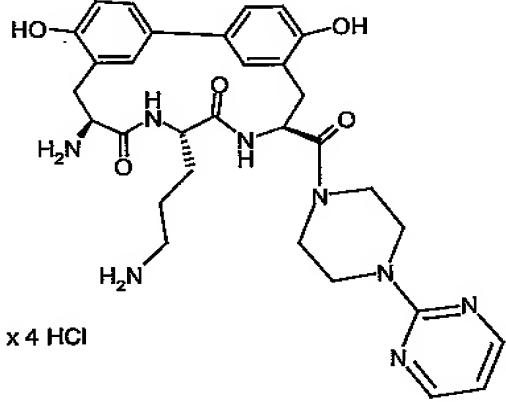
Beispiel-Nr.	Struktur	Analytische Daten
16	 x 2 HCl	LC-MS (Methode 15): $R_t = 0.701$ min. MS (EI): $m/z = 544$ ( $M+H$ ) <sup>+</sup>
17	 x 2 HCl	LC-MS (Methode 17): $R_t = 1.55$ min. MS (EI): $m/z = 544$ ( $M+H$ ) <sup>+</sup>

Ausgehend von (8S,11S,14S)-14-[(tert-Butoxycarbonyl)-amino-11-[3-[(tert-butoxy-carbonyl)amino]propyl]-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1<sup>2,6</sup>]-henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carbonsäure (Beispiel 83A) können die in der folgenden Tabelle aufgeführten L-Ornithin-haltigen Amide hergestellt werden (Beispiele 18 bis 24).

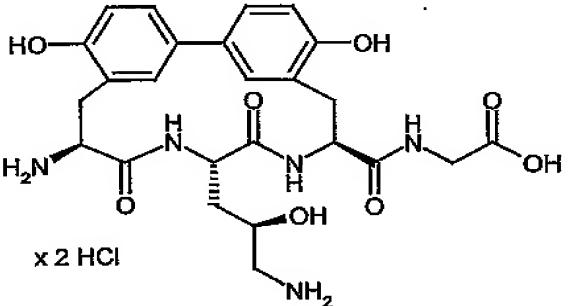
5

Beispiel-Nr.	Struktur	Analytische Daten
18	<p>x 2 HCl</p>	LC-MS (Methode 20): $R_t = 0.33 \text{ min}$ MS (EI): $m/z = 456$ $(M+H)^+$
19	<p>x 2 HCl</p>	LC-MS (Methode 19): $R_t = 1.54 \text{ min.}$ MS (EI): $m/z = 514$ $(M+H)^+$
20	<p>x 2 HCl</p>	LC-MS (Methode 18): $R_t = 0.66 \text{ min.}$ MS (EI): $m/z = 528$ $(M+H)^+$

Beispiel-Nr.	Struktur	Analytische Daten
21	 <p>x 2 HCl</p>	LC-MS (Methode 19): $R_t = 1.6$ min. MS (EI): $m/z = 592$ $(M+H)^+$
22	 <p>x 2 HCl</p>	MS (EI): $m/z = 587$ $(M+H)^+$
23	 <p>x 2 HCl</p>	LC-MS (Methode 18): $R_t = 1.21$ min. MS (EI): $m/z = 568$ $(M+H)^+$

Beispiel-Nr.	Struktur	Analytische Daten
24	 <p>x 4 HCl</p>	LC-MS (Methode 18): $R_t = 1.27 \text{ min.}$ MS (EI): $m/z = 603$ $(M+H)^+$

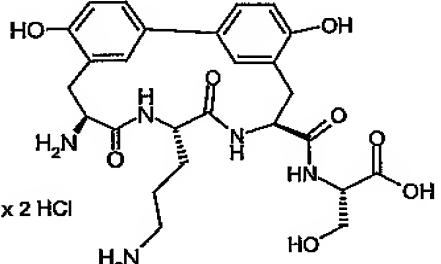
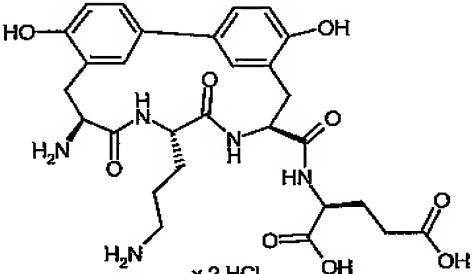
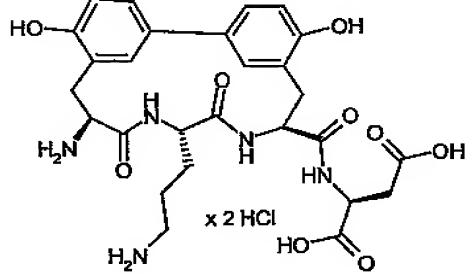
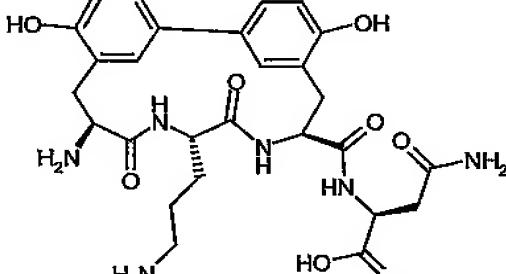
In Analogie zu Beispiel 15 können die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele 25 und 26 hergestellt werden.

Beispiel-Nr.	Struktur	Analytische Daten
25	 <p>x 2 HCl</p>	LC-MS (Methode 22): $R_t = 0.30 \text{ min}$ MS (EI): $m/z = 530$ $(M+H)^+$

Beispiel-Nr.	Struktur	Analytische Daten
26	<p>x 2 HCl</p>	LC-MS (Methode 15): $R_t = 0.88 \text{ min}$ MS (EI): $m/z = 544$ $(M+H)^+$

Ausgehend von (8S,11S,14S)-14-[(tert-Butoxycarbonyl)-amino-11-[3-[(tert-butoxycarbonyl)amino]propyl]-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1<sup>2,6</sup>]-heptadeca-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carbonsäure (Beispiel 83A) können die in der folgenden Tabelle aufgeführten L-Ornithin-haltigen Amide hergestellt werden (Beispiele 27 bis 33).

Beispiel-Nr.	Struktur	Analytische Daten
27	<p>x 2 HCl</p>	LC-MS (Methode 15): $R_t = 0.72 \text{ min.}$ MS (EI): $m/z = 584$ $(M+H)^+$
28	<p>x 2 HCl</p>	LC-MS (Methode 15): $R_t = 0.69 \text{ min}$ MS (EI): $m/z = 583$ $(M+H)^+$

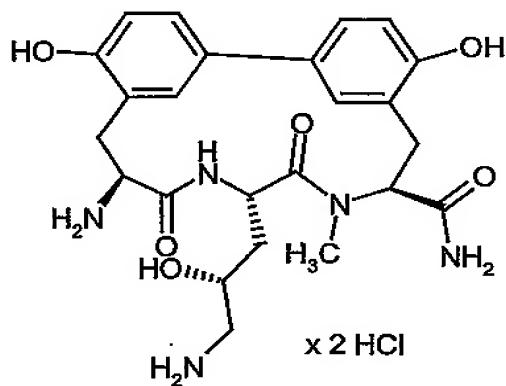
Beispiel-Nr.	Struktur	Analytische Daten
29	 <p>x 2 HCl</p>	LC-MS (Methode 15): $R_t = 0.72 \text{ min.}$ MS (EI): $m/z = 543$ $(M+H)^+$
30	 <p>x 2 HCl</p>	LC-MS (Methode 15): $R_t = 0.83 \text{ min.}$ MS (EI): $m/z = 585$ $(M+H)^+$
31	 <p>x 2 HCl</p>	LC-MS (Methode 23): $R_t = 1.04 \text{ min.}$ MS (EI): $m/z = 571$ $(M+H)^+$
32		LC-MS (Methode 23): $R_t = 1.00 \text{ min.}$ MS (EI): $m/z = 570$ $(M+H)^+$

Beispiel-Nr.	Struktur	Analytische Daten
33		LC-MS (Methode 24): $R_t = 0.27 \text{ min.}$ MS (EI): $m/z = 541$ $(M+H)^+$

**Beispiel 34**

(8S, 11S, 14S)-14-Amino-11-[(2R)-3-amino-2-hydroxypropyl]-5,17-dihydroxy-9-methyl-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1<sup>2,6</sup>]heptadeca-1(20),2(21),3,15,16,18-hexaen-carbonsäureamid-Dihydrochlorid

5



11 mg (0.01 mmol) der Verbindung aus Beispiel 122A werden in 10 ml Eis-essig/Ethanol/Wasser (4/1/1) gelöst, mit 6 mg Pd-C (10%-ig)-Katalysator versetzt und bei Raumtemperatur über Nacht hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators dampft man den Rückstand im Vakuum zur Trockne ein, versetzt mit 0.1 N Salzsäure und dampft erneut zur Trockne ein.

Ausbeute: 7 mg (96% d. Th.)

15 MS (EI):  $m/z = 485$   $(M+H)^+$

Analog der Vorschrift des Beispiels 34 kann das in der folgenden Tabelle aufgeführte Beispiel 35 hergestellt werden:

<b>Beispiel-Nr.</b>	<b>Struktur</b>	<b>Analytische Daten</b>
35		LC-MS (Methode 22): $R_t = 1.46 \text{ min.}$ MS (EI): $m/z = 469$ $(M+H)^+$

5

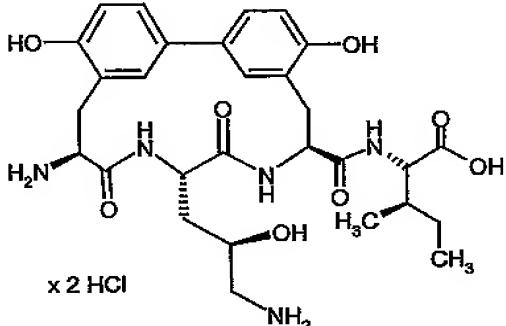
In Analogie zu Beispiel 1 können die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele 36 und 37 hergestellt werden.

<b>Beispiel-Nr.</b>	<b>Struktur</b>	<b>Analytische Daten</b>
36		LC-MS( Methode 15): $R_t = 1.52 \text{ min}$ MS (EI): $m/z = 558$ $(M+H)^+$

Beispiel-Nr.	Struktur	Analytische Daten
37	<p>x 2 HCl</p>	LC-MS( Methode 24): $R_t = 0.42 \text{ min}$ MS (EI): $m/z = 529$ $(M+H)^+$

In Analogie zu Beispiel 15 können die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele 38 bis 40 hergestellt werden.

Beispiel-Nr.	Struktur	Analytische Daten
38	<p>x 2 HCl</p>	LC-MS (Methode 23): $R_t = 0.95 \text{ min.}$ MS (EI): $m/z = 586$ $(M+H)^+$
39	<p>x 2 HCl</p>	LC-MS ( Methode 24): $R_t = 0.80 \text{ min.}$ MS (EI): $m/z = 572$ $(M+H)^+$

Beispiel-Nr.	Struktur	Analytische Daten
40	 <p>x 2 HCl</p>	LC-MS (Methode 24): $R_t = 0.94 \text{ min.}$ MS (EI): $m/z = 586$ $(M+H)^+$

#### A. Bewertung der physiologischen Wirksamkeit

Die *in vitro*-Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann in folgenden

5 Assays gezeigt werden:

#### *In vitro* Transkription-Translation mit *E. coli* Extrakten

Zur Herstellung eines S30-Extraktes werden logarithmisch wachsende *Escherichia coli* MRE 600 (M. Müller; University Freiburg) geerntet, gewaschen und wie beschrieben für den *in vitro* Transkriptions-Translations-Test eingesetzt (Müller, M. and Blobel, G. Proc Natl Acad Sci U S A (1984) 81, pp.7421-7425).

Dem Reaktionsmix des *in vitro* Transkriptions-Translations-Tests werden zusätzlich

15 1 µl cAMP (11,25 mg/ml) je 50 µl Reaktionsmix zugegeben. Der Testansatz beträgt 105 µl, wobei 5 µl der zu testenden Substanz in 5%igem DMSO vorgelegt werden.

Als Transkriptionsmatrix werden 1 µg/100µl Ansatz des Plasmides pBESTLuc (Promega, Deutschland) verwendet. Nach Inkubation für 60 min bei 30°C werden 50 µl Luziferinlösung (20 mM Tricine, 2,67 mM MgSO<sub>4</sub>, 0,1 mM EDTA, 33,3 mM

20 DTT pH 7,8, 270 µM CoA, 470 µM Luziferin, 530 µM ATP) zugegeben und die entstehende Biolumineszenz für 1 Minute in einem Luminometer gemessen. Als IC<sub>50</sub>

wird die Konzentration eines Inhibitors angegeben, die zu einer 50%igen Inhibition der Translation von Firefly Luziferase führt.

#### In vitro Transkription-Translation mit *S. aureus* Extrakten

5

##### Konstruktion eines *S. aureus* Luziferase Reporterplasmids

Zur Konstruktion eines Reporterplasmids, welches in einem *in vitro* Transkriptions-Translations-Assay aus *S. aureus* verwendet werden kann, wird das Plasmid pBESTluc (Promega Corporation, USA) verwendet. Der in diesem Plasmid vor der Firefly Luziferase vorhandene *E. coli tac* Promoter wird gegen den *capA1* Promoter mit entsprechender Shine-Dalgarno Sequence aus *S. aureus* ausgetauscht. Dazu werden die Primer CAPFor 5'-CGGCC-AAGCTTACTCGGATCCAGAGTTGCAAAATATACAGGGGATTATATAA 15 TGGAAAACAAGAAAGGAAAATAGGAGGTTATATGGAAGACGCCA-3' und CAPRev 5'-GTCATCGTCGGAAGACCTG-3' verwendet. Der Primer CAPFor enthält den *capA1* Promotor, die Ribosomenbindestelle und die 5'-Region des Luziferase Gens. Nach PCR unter Verwendung von pBESTluc als Template kann ein PCR-Produkt isoliert werden, welches das Firefly Luziferase Gen mit dem fusionierten *capA1* Promotor enthält. Dieses wird nach einer Restriktion mit Clal und HindIII in den ebenfalls mit Clal und HindIII verdaulichen Vektor pBESTluc ligiert. Das entstandene Plasmid p1a kann in *E. coli* repliziert werden und als Template im *S. aureus* *in vitro* Transkriptions-Translations-Test verwendet werden.

25

##### Herstellung von S30 Extrakten aus *S. aureus*

Sechs Liter BHI Medium werden mit einer 250 ml Übernachtkultur eines *S. aureus* Stammes inkuliert und bei 37°C bis zu einer OD600nm von 2-4 wachsen gelassen. Die Zellen werden durch Zentrifugation geerntet und in 500 ml kaltem Puffer A (10 mM Tris-acetat, pH 8,0, 14 mM Mg-acetat, 1 mM DTT, 1 M KCl) gewaschen. 30 Nach erneutem Abzentrifugieren werden die Zellen in 250 ml kaltem Puffer A mit 50 mM KCl gewaschen und die erhaltenen Pellets bei -20°C für 60 min eingefroren.

Die Pellets werden in 30 bis 60 min auf Eis aufgetaut und bis zu einem Gesamtvolumen von 99 ml in Puffer B (10 mM Tris-acetat, pH 8,0, 20 mM Mg-acetat, 1 mM DTT, 50 mM KCl) aufgenommen. Je 1,5 ml Lysostaphin (0,8 mg/ml) in Puffer B werden in 3 vorgekühlte Zentrifugenbecher vorgelegt und mit je 33 ml der Zellsuspension vermischt. Die Proben werden für 45 bis 60 min bei 37°C unter gelegentlichem Schütteln inkubiert, bevor 150 µl einer 0,5 M DTT Lösung zugesetzt werden. Die lysierten Zellen werden bei 30.000 x g 30 min bei 4°C abzentrifugiert. Das Zellpellet wird nach Aufnahme in Puffer B unter den gleichen Bedingungen nochmals zentrifugiert und die gesammelten Überstände werden vereinigt. Die Überstände werden nochmals unter gleichen Bedingungen zentrifugiert und zu den oberen 2/3 des Überstandes werden 0,25 Volumen Puffer C (670 mM Tris-acetat, pH 8,0, 20 mM Mg-acetat, 7 mM Na<sub>3</sub>-Phosphoenolpyruvat, 7 mM DTT, 5,5 mM ATP, 70 µM Aminosäuren (complete von Promega), 75 µg Pyruvatkinaise (Sigma, Deutschland)/ml gegeben. Die Proben werden für 30 min bei 37°C inkubiert. Die Überstände werden über Nacht bei 4°C gegen 2 l Dialysepuffer (10 mM Tris-acetat, pH 8,0, 14 mM Mg-acetat, 1 mM DTT, 60 mM K-acetat) mit einem Pufferwechsel in einem Dialyseschlauch mit 3500 Da Ausschluss dialysiert. Das Dialysat wird auf eine Proteinkonzentration von etwa 10 mg/ml konzentriert, indem der Dialyseschlauch mit kaltem PEG 8000 Pulver (Sigma, Deutschland) bei 4°C bedeckt wird.

Die S30 Extrakte können aliquotiert bei -70°C gelagert werden.

**Bestimmung der IC<sub>50</sub> im *S. aureus* *in vitro* Transcriptions-Translations-Assay**

Die Inhibition der Proteinbiosynthese der Verbindungen kann in einem *in vitro* Transkriptions-Translations-Assay gezeigt werden. Der Assay beruht auf der zellfreien Transkription und Translation von Firefly Luciferase unter Verwendung des Reporterplasmids p1a als Template und aus *S. aureus* gewonnenen zellfreien S30 Extrakten. Die Aktivität der entstandenen Luciferase kann durch Lumineszenzmessung nachgewiesen werden.

Die Menge an einzusetzenden S30 Extrakt bzw. Plasmid p1a muss für jede Präparation erneut ausgetestet werden, um eine optimale Konzentration im Test zu

gewährleisten. 3 µl der zu testenden Substanz gelöst in 5% DMSO werden in eine MTP vorgelegt. Anschließend werden 10 µl einer geeignet konzentrierten Plasmidlösung p1a zugegeben. Anschließend werden 46 µl eines Gemisches aus 23 µl Premix (500 mM K-acetat, 87,5 mM Tris-acetat, pH 8,0, 67,5 mM Ammoniumacetat, 5 mM DTT, 50 µg Folsäure/ml, 87,5 mg PEG 8000/ml, 5 mM ATP, 1,25 mM je NTP, 20 µM je Aminosäure, 50 mM PEP (Na<sub>3</sub>-Salz), 2,5 mM cAMP, 250 µg je *E. coli* tRNA/ml) und 23 µl einer geeigneten Menge *S. aureus* S30 Extrakt zugegeben und vermischt. Nach Inkubation für 60 min bei 30°C werden 50 µl Luziferinlösung (20 mM Tricine, 2,67 mM MgSO<sub>4</sub>, 0,1 mM EDTA, 33,3 mM DTT pH 7,8, 270 µM CoA, 470 µM Luziferin, 530 µM ATP) und die entstehende Biolumineszenz für 1 min in einem Luminometer gemessen. Als IC<sub>50</sub> wird die Konzentration eines Inhibitors angegeben, die zu einer 50%igen Inhibition der Translation von Firefly Luziferase führt.

15 **Bestimmung der Minimalen Hemmkonzentration (MHK):**

Die minimale Hemmkonzentration (MHK) ist die minimale Konzentration eines Antibiotikums, mit der ein Testkeim in seinem Wachstum über 18-24 h inhibiert wird. Die Hemmstoffkonzentration kann dabei nach mikrobiologischen Standardverfahren bestimmt werden (siehe z.B. The National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; approved standard-fifth edition. NCCLS document M7-A5 [ISBN 1-56238-394-9]. NCCLS, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2000). Die MHK der erfindungsgemäßen Verbindungen wird im Flüssigdilutionstest im 96er-Mikrotiter-Platten-Maßstab bestimmt. Die Bakterienkeime wurden in einem Minimalmedium (18,5 mM Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, 5,7 mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 9,3 mM NH<sub>4</sub>Cl, 2,8 mM MgSO<sub>4</sub>, 17,1 mM NaCl, 0,033 µg/ml Thiaminhydrochlorid, 1,2 µg/ml Nicotinsäure, 0,003 µg/ml Biotin, 1% Glucose, 25 µg/ml von jeder proteinogenen Aminosäure mit Ausnahme von Phenylalanin; [H.-P. Kroll; unveröffentlicht]) unter Zusatz von 0,4% BH Bouillon kultiviert (Testmedium). Im Fall von *Enterococcus faecalis* ICB 27159 wird dem Testmedium

hitzeinaktiviertes fötales Kälberserum (FCS; GibcoBRL, Deutschland) in einer Endkonzentration von 10% zugesetzt. Übernachtikulturen der Testkeime werden auf eine OD<sub>578</sub> von 0,001 (im Falle der Enterokokken auf 0,01) in frisches Testmedium verdünnt und 1:1 mit Verdünnungen der Testsubstanzen (Verdünnungsstufen 1:2) in Testmedium inkubiert (150 µl Endvolumen). Die Kulturen werden bei 37°C für 18-24 Stunden inkubiert; Enterokokken in Gegenwart von 5% CO<sub>2</sub>.

Die jeweils niedrigste Substanzkonzentration, bei der kein sichtbares Bakterienwachstum mehr auftrat, wird als MHK definiert. Die MHK-Werte in µM einiger erfindungsgemäßer Verbindungen gegenüber einer Reihe von Testkeimen sind in der nachstehenden Tabelle beispielhaft aufgeführt. Die Verbindungen zeigen eine abgestufte antibakterielle Wirkung gegen die meisten der Testkeime.

**Tabelle A**

15

Bsp. Nr.	MHK <i>S. aureus</i> 133	MHK <i>S. aureus</i> RN4220	MHK <i>S. aureus</i> 25701	MHK <i>E. faecalis</i> ICB 27159	MHK <i>B. catarrhalis</i> M2	IC50 <i>E. coli</i> MRE600 Translation	IC50 <i>S. aureus</i> 133 Translation	IC50 <i>S. aureus</i> RN4220 Translation
1	0,2	0,1	6,25	6,25	1,56	0,15	0,9	0,5
2	25	12,5	50	25	25	0,55	1,3-4,5	3,4
37	0,8	---	—	---	---	---	0,5	---

Alle Konzentrationsangaben in µM.

Systemische Infektion mit *S. aureus* 133

20 Die Eignung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von bakteriellen Infektionen kann in verschiedenen Tiermodellen gezeigt werden. Dazu werden die Tiere im allgemeinen mit einem geeigneten virulenten Keim infiziert und anschließend mit der zu testenden Verbindung, die in einer an das jeweilige Therapiemodell angepassten Formulierung vorliegt, behandelt. Speziell kann die 25 Eignung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von bakteriellen

Infektionen in einem Sepsismodell an Mäusen nach Infektion mit *S. aureus* demonstriert werden.

Dazu werden *S. aureus* 133 Zellen über Nacht in BH-Bouillon (Oxoid, Deutschland)

5 angezüchtet. Die Übernachtkultur wurde 1:100 in frische BH-Bouillon verdünnt und für 3 Stunden hochgedreht. Die in der logarithmischen Wachstumsphase befindlichen Bakterien werden abzentrifugiert und 2 x mit gepufferter, physiologischer Kochsalzlösung gewaschen. Danach wird am Photometer (Dr. Lange LP 2W) eine Zellsuspension in Kochsalzlösung mit einer Extinktion von 50 Einheiten eingestellt.

10 Nach einem Verdünnungsschritt (1:15) wird diese Suspension 1:1 mit einer 10 %-igen Mucinsuspension gemischt. Von dieser Infektionslösung wird 0,2 ml/20 g Maus i.p. appliziert. Dies entspricht einer Zellzahl von etwa 1-2 x 10E6 Keimen/Maus. Die i.v.-Therapie erfolgt 30 Minuten nach der Infektion. Für den Infektionsversuch werden weibliche CFW1-Mäuse verwendet. Das Überleben der Tiere wird über 15 6 Tage protokolliert. Das Tiermodell ist so eingestellt, daß unbehandelte Tiere innerhalb von 24 h nach der Infektion versterben. Für die Beispielverbindung 2 konnte in diesem Modell eine therapeutische Wirkung von ED100 = 1.25 mg/kg demonstriert werden.

20 **B. Ausführungsbeispiele für pharmazeutische Zusammensetzungen**

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können folgendermaßen in pharmazeutische Zubereitungen überführt werden:

25 **Tablette:**

Zusammensetzung:

100 mg der Verbindung von Beispiel 1, 50 mg Lactose (Monohydrat), 50 mg Maisstärke (nativ), 10 mg Polyvinylpyrrolidon (PVP 25) (Fa. BASF, Ludwigshafen, Deutschland) und 2 mg Magnesiumstearat.

30 Tablettengewicht 212 mg. Durchmesser 8 mm, Wölbungsradius 12 mm.

**Herstellung:**

Die Mischung aus Wirkstoff, Lactose und Stärke wird mit einer 5%-igen Lösung (m/m) des PVPs in Wasser granuliert. Das Granulat wird nach dem Trocknen mit dem Magnesiumstearat für 5 min. gemischt. Diese Mischung wird mit einer üblichen Tablettensprese verpresst (Format der Tablette siehe oben). Als Richtwert für die Verpressung wird eine Pesskraft von 15 kN verwendet.

5

**Oral applizierbare Suspension:****Zusammensetzung:**

10 1000 mg der Verbindung von Beispiel 1, 1000 mg Ethanol (96%), 400 mg Rhodigel (Xanthan gum der Fa. FMC, Pennsylvania, USA) und 99 g Wasser.  
Einer Einzeldosis von 100 mg der erfindungsgemäßen Verbindung entsprechen 10 ml orale Suspension.

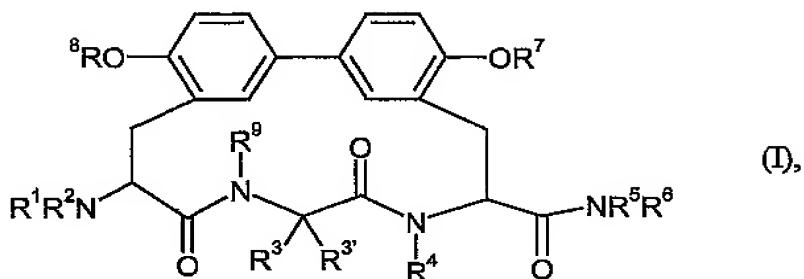
15

**Herstellung:**

Das Rhodigel wird in Ethanol suspendiert, der Wirkstoff wird der Suspension zugefügt. Unter Rühren erfolgt die Zugabe des Wassers. Bis zum Abschluss der Quellung des Rhodigels wird ca. 6h gerührt.

Patentansprüche

## 1. Verbindung der Formel



worin

10      R<sup>1</sup>      gleich Wasserstoff, Alkyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl, Alkylcarbonyl, Arylcarbonyl, Heterocyclycarbonyl, Heteroarylcarbonyl, Alkoxy carbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Dialkylamino carbonyl, Alkylsulfonyl, Arylsulfonyl, Heterocyclysulfonyl, Heteroaryl sulfonyl oder ein carbonylgebundener Aminosäurerest ist,

15      wobei R<sup>1</sup> außer Wasserstoff substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten R<sup>1-1</sup>, wobei die Substituenten R<sup>1-1</sup> unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Alkyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, Cyano, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl, Hydroxy, Alkoxy und Carboxyl,

20      R<sup>2</sup>      gleich Wasserstoff oder Alkyl ist,

25      wobei R<sup>2</sup> außer Wasserstoff substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten R<sup>2-1</sup>, wobei die Substituenten R<sup>2-1</sup> unabhängig

voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Amino, Alkylamino und Dialkylamino,

oder

5

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Heterocyclus bilden, der substituiert sein kann mit 0, 1 oder 2 Substituenten R<sup>1-2</sup>, wobei die Substituenten R<sup>1-2</sup> unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Trifluormethyl, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl, Hydroxy, Alkoxy, Carboxyl, Alkoxycarbonyl und Aminocarbonyl,

10

R<sup>3</sup> gleich Wasserstoff, Alkyl oder die Seitengruppe einer Aminosäure ist, worin Alkyl substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten R<sup>3-1</sup>, wobei die Substituenten R<sup>3-1</sup> unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Trifluormethyl, Nitro, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl, Hydroxy, Alkoxy, Carboxyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Dialkylaminocarbonyl, Guanidino und Amidino,

15

worin Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl und Heterocyclyl substituiert sein können mit 0, 1 oder 2 Substituenten R<sup>3-2</sup>, wobei die Substituenten R<sup>3-2</sup> unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Alkyl, Trifluormethyl und Amino,

20

25

30

und worin freie Aminogruppen in der Seitengruppe der Aminosäure mit Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl, Alky carbonyl, Aryl carbonyl, Heteroaryl carbonyl, Heterocyclyl carbonyl, Alkoxy carbonyl, Aminocarbonyl, Alkylamino carbonyl, Dialkylamino carbonyl, Arylaminocarbonyl, Alkylsulfonyl,

Arylsulfonyl, Heterocycl-sulfonyl oder Heteroarylsulfonyl substituiert sein können,

5 R<sup>3</sup> gleich Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl ist,

R<sup>4</sup> gleich Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl ist,

10 R<sup>5</sup> gleich Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Cycloalkyl, Aryl, Heteraryl, Heterocycl oder ein amingebundener Aminosäurerest ist,

15 wobei R<sup>5</sup> substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten R<sup>5-1</sup>, wobei die Substituenten R<sup>5-1</sup> unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Alkyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, Cyano, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Cycloalkyl, Aryl, Heteraryl, Heterocycl, Hydroxy, Alkoxy, Carboxyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Dialkyaminocarbonyl, Aminosulfonyl, Alkylaminosulfonyl, Dialkyaminosulfonyl, Arylaminosulfonyl, Heterocyclaminosulfonyl, Heteroarylaminosulfonyl, Aminocarbonylamino, Hydroxycarbonylamino und Alkoxycarbonylamino,

25 worin Alkyl, Alkylamino, Dialkylamino, Cycloalkyl, Aryl, Heteraryl und Heterocycl substituiert sein können mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten R<sup>5-2</sup>, wobei die Substituenten R<sup>5-2</sup> unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Carboxyl und Aminocarbonyl,

R<sup>6</sup> gleich Wasserstoff, Alkyl oder Cycloalkyl ist,

30 oder

$R^5$  und  $R^6$  zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Heterocyclus bilden, der substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten  $R^{5-6}$ , wobei die Substituenten  $R^{5-6}$  unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Alkyl, Trifluormethyl, Nitro, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Cycloalkyl, Aryl, halogeniertes Aryl, Heteroaryl, Heterocycl, Hydroxy, Alkoxy, Carboxyl, Alkylcarbonyl, Alkoxy carbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl und Dialkylaminocarbonyl,

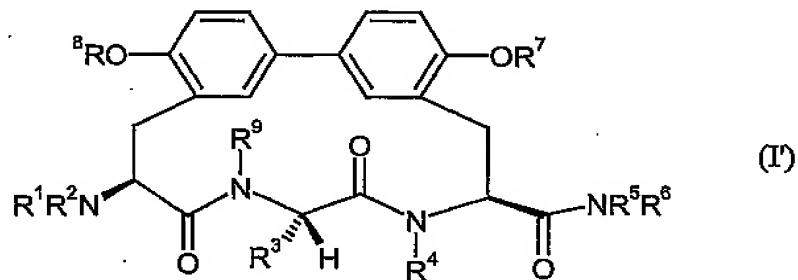
10       $R^7$       gleich Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Alkylcarbonyl oder C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl ist,

15       $R^8$       gleich Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl ist und

20       $R^9$       gleich Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl ist

oder eines ihrer Salze, ihrer Solvate oder der Solvate ihrer Salze.

2.      Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie der Formel



entspricht, worin  $R^1$  bis  $R^9$  die gleiche Bedeutung wie in Formel (I) haben.

3. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass

- R<sup>1</sup> gleich Wasserstoff, Alkyl oder Alkylcarbonyl ist,
- 5 R<sup>2</sup> gleich Wasserstoff ist,
- R<sup>3</sup> gleich Alkyl oder die Seitengruppe einer Aminosäure ist, worin Alkyl substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten R<sup>3-1</sup>, wobei die Substituenten R<sup>3-1</sup> unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Trifluormethyl, Nitro, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocycl, Hydroxy, Alkoxy, Carboxyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylamino-carbonyl, Dialkylaminocarbonyl, Guanidino und Amidino,
- 10 15 worin Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl und Heterocycl substituiert sein können mit 0, 1 oder 2 Substituenten R<sup>3-2</sup>, wobei die Substituenten R<sup>3-2</sup> unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Alkyl, Trifluormethyl und Amino,
- 20 und worin freie Aminogruppen in der Seitengruppe der Aminosäure mit Alkyl substituiert sein können,
- R<sup>3'</sup> gleich Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl ist,
- 25 R<sup>4</sup> gleich Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl ist,
- R<sup>5</sup> gleich Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocycl oder ein amingebundener Aminosäurerest ist,
- 30 wobei Alkyl, Alkenyl, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl und Heterocycl substituiert sein können mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten R<sup>5-1</sup>, wobei

5

die Substituenten  $R^{5-1}$  unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Alkyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, Cyano, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Cycloalkyl, Aryl, Heteraryl, Heterocyclyl, Hydroxy, Alkoxy, Carboxyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl und Dialkylaminocarbonyl,

10

worin Alkyl, Alkylamino, Dialkylamino, Cycloalkyl, Aryl, Heteraryl und Heterocyclyl substituiert sein können mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten  $R^{5-2}$ , wobei die Substituenten  $R^{5-2}$  unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Carboxyl und Aminocarbonyl,

15

$R^6$  gleich Wasserstoff, Alkyl oder Cycloalkyl ist,

oder

20

$R^5$  und  $R^6$  zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Heterocyclus bilden, der substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten  $R^{5-6}$ , wobei die Substituenten  $R^{5-6}$  unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Alkyl, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Hydroxy, Alkoxy, Carboxyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl und Dialkylaminocarbonyl,

25

$R^7$  gleich Wasserstoff,  $C_1-C_6$ -Alkyl, Alkylcarbonyl oder  $C_3-C_8$ -Cycloalkyl ist,

30

$R^8$  gleich Wasserstoff ist,

und

R<sup>9</sup> gleich Wasserstoff ist.

4. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass

5

R<sup>1</sup> gleich Wasserstoff ist,

R<sup>2</sup> gleich Wasserstoff ist,

10

R<sup>3</sup> gleich Aminocarbonylmethyl, 3-Aminoprop-1-yl, 2-Hydroxy-3-aminoprop-1-yl, 1-Hydroxy-3-aminoprop-1-yl, 3-Guanidinoprop-1-yl, 2-Aminocarbonyl-ethyl, 2-Hydroxycarbonylethyl, 4-Aminobut-1-yl, Hydroxymethyl, 2-Hydroxyethyl, 2-Aminoethyl, 4-Amino-3-hydroxybut-1-yl oder (1-Piperidin-3-yl)-methyl ist,

15

R<sup>3</sup> gleich Wasserstoff ist,

R<sup>4</sup> gleich Wasserstoff, Methyl, Ethyl, iso-Propyl oder Cyclopropyl ist,

20

R<sup>5</sup> gleich Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl ist,

25

wobei Alkyl und Cycloalkyl substituiert sein können mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten R<sup>5-1</sup>, wobei die Substituenten R<sup>5-1</sup> unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Amino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Dialkylamino, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl, 5- bis 7-gliedriges Heterocycl, Hydroxy, Alkoxy, Carboxyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy carbonyl, Amino-carbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylaminocarbonyl und C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Dialkylaminocarbonyl,

30

R<sup>6</sup> gleich Wasserstoff oder Methyl ist,

oder

R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, ein  
5 Piperidinyl oder Morpholinyl bilden,

R<sup>7</sup> gleich Wasserstoff ist,

R<sup>8</sup> gleich Wasserstoff ist,

10 und

R<sup>9</sup> gleich Wasserstoff ist.

15 5. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass

R<sup>1</sup> gleich Wasserstoff ist,

R<sup>2</sup> gleich Wasserstoff ist,

20 R<sup>3</sup> gleich 3-Aminoprop-1-yl oder 2-Hydroxy-3-aminoprop-1-yl ist,

R<sup>3'</sup> gleich Wasserstoff ist,

25 R<sup>4</sup> gleich Wasserstoff oder Methyl ist,

R<sup>5</sup> gleich Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder Cyclopropyl ist,

30 wobei Alkyl substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten R<sup>5-1</sup>, wobei die Substituenten R<sup>5-1</sup> unabhängig voneinander ausgewählt

werden aus der Gruppe bestehend aus Trifluormethyl, Amino, Hydroxy, Carboxyl, Aminocarbonyl und Phenyl,

5 R<sup>6</sup> gleich Wasserstoff oder Methyl ist,

R<sup>7</sup> gleich Wasserstoff ist,

10 R<sup>8</sup> gleich Wasserstoff ist,

und

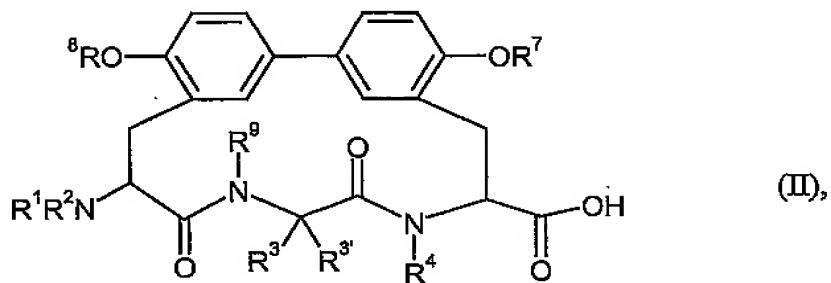
R<sup>9</sup> gleich Wasserstoff ist.

6. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass  
15 R<sup>1</sup> gleich Wasserstoff ist.
7. Verbindung nach einem der Ansprüche 1, 2 und 6, dadurch gekennzeichnet,  
dass R<sup>2</sup> gleich Wasserstoff ist.
- 20 8. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, 6 und 7, dadurch  
gekennzeichnet, dass R<sup>3</sup> gleich 3-Aminoprop-1-yl oder 2-Hydroxy-3-amino-  
prop-1-yl ist.
9. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3 oder 6 bis 8, dadurch  
25 gekennzeichnet, dass R<sup>3</sup> gleich Wasserstoff ist.
10. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4 oder 6 bis 9, dadurch  
gekennzeichnet, dass R<sup>4</sup> gleich Wasserstoff oder Methyl.
- 30 11. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4 oder 6 bis 10, dadurch  
gekennzeichnet, dass

$R^5$  gleich Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder Cyclopropyl ist,

wobei Alkyl substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten R<sup>5-1</sup>, wobei die Substituenten R<sup>5-1</sup> unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Trifluormethyl, Amino, Hydroxy, Carboxyl, Amino-carbonyl und Phenyl.

- 5 12. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3 oder 6 bis 11, dadurch gekenn-  
10 zeichnet, dass R<sup>6</sup> gleich Wasserstoff oder Methyl ist.
- 15 13. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4 oder 6 bis 12, dadurch gekenn-  
zeichnet, dass R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, ein Piperidinyl oder Morpholinyl bilden.
14. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3 oder 6 bis 13, dadurch gekenn-  
zeichnet, dass R<sup>7</sup> gleich Wasserstoff ist.
- 20 15. Verbindung nach einem der Ansprüche 1, 2, 6 bis 14, dadurch gekenn-  
zeichnet, dass R<sup>8</sup> gleich Wasserstoff ist.
16. Verbindung nach einem der Ansprüche 1, 2, 6 bis 15, dadurch gekenn-  
zeichnet, dass R<sup>9</sup> gleich Wasserstoff ist.
- 25 17. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1,  
dadurch gekennzeichnet, dass eine Verbindung der Formel



worin  $R^1$  bis  $R^4$  und  $R^7$  bis  $R^9$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben.

5

### mit einer Verbindung der Formel



10 worin  $R^5$  und  $R^6$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, umgesetzt wird.

18. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 16 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.
  19. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 16 in Kombination mit mindestens einem pharmazeutisch verträglichen, pharmazeutisch unbedenklichen Träger oder sonstigen Exzipienten.
  20. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 16 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von bakteriellen Erkrankungen.
  21. Arzneimittel nach Anspruch 19 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von bakteriellen Infektionen.

22. Verfahren zur Bekämpfung von bakteriellen Infektionen in Menschen und Tieren durch Verabreichung einer antibakteriell wirksamen Menge mindestens einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 16.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/06078

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 7 C07K5/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 7 C07K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data, EPO-Internal, PAJ

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>DATABASE CAPLUS 'Online!'        CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,        OHIO, US;        Database accession no. 1993:60099        XP002258609        abstract        &amp; U. SCHMIDT ET AL.: "Amino acids and        peptides. 84. Synthesis of biologically        active cyclopeptides. 24. Total sysnthesis        of the biphenomycins. III. Synthesis of        biphenomycin B"        SYNTHESIS.,        vol. 10, 1992, pages 1025–1030,        THIEME VERLAG, STUTTGART., DE        ISSN: 0039-7881        cited in the application</p> <p>—/—</p>	1-22

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed Invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed Invention cannot be considered to involve an Inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 October 2003

Date of mailing of the International search report

13/11/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Hoepfner, W

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 03/06078

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>DATABASE CAPLUS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; Database accession no. 1987:637278 XPO02258610 abstract &amp; K. RAJAMOORTHI ET AL.: "Stereochemistry of the cyclic tripeptide antibiotic WS-43708A" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY., vol. 52, no. 24, 1987, pages 5435-5437, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, DC., US ISSN: 0022-3263 cited in the application</p>	1-22
A	<p>DATABASE CAPLUS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; Database accession no. 1986:84995 XPO02258611 abstract &amp; I. UCHIDA ET AL.: "Biphenomycins A and B, novel peptide antibiotics. II. Structural elucidation of biphenomycins A and B" JOURNAL OF ANTIBIOTICS., vol. 38, no. 11, 1985, pages 1462-1468, JAPAN ANTIBIOTICS RESEARCH ASSOCIATION, TOKYO., JP ISSN: 0021-8820 cited in the application</p>	1-22
A	<p>DATABASE CAPLUS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; Database accession no. 1985:167162 XPO02258612 abstract &amp; I. UCHIDA ET AL.: "Structure of WS-43708A, a novel cyclic peptide antibiotic" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY., vol. 50, no. 8, 1985, pages 1341-1342, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, DC., US ISSN: 0022-3263 cited in the application</p>	1-22
A	US 5 840 682 A (CLERC FRANCOIS-FREDERIC ET AL) 24 November 1998 (1998-11-24) Spalte 1, Formel (I) column 5, line 62 -column 6, line 9	1-22

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/EP 03/06078

**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
**Although Claim 22 relates to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out on the basis of the alleged effects of the compound or composition.**
2.  Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**  

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/06078

Patent document cited in search report	Publication date		Patent family member(s)	Publication date
US 5840682	A	24-11-1998	FR 2720066 A1	24-11-1995
			AT 178905 T	15-04-1999
			AU 2619595 A	18-12-1995
			DE 69509084 D1	20-05-1999
			DE 69509084 T2	12-08-1999
			DK 759934 T3	02-08-1999
			EP 0759934 A1	05-03-1997
			ES 2132671 T3	16-08-1999
			WO 9532218 A1	30-11-1995
			GR 3029950 T3	30-07-1999
			IL 113767 A	11-04-1999
			JP 10500424 T	13-01-1998
			ZA 9504026 A	06-03-1996

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationale Aktenzeichen

PCT/EP 03/06078

**A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES**  
IPK 7 C07K5/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

**B. RECHERCHIERTE GEBIETE**Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
IPK 7 C07K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

CHEM ABS Data, EPO-Internal, PAJ

**C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN**

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>DATABASE CAPLUS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; Database accession no. 1993:60099 XP002258609</p> <p>Zusammenfassung &amp; U. SCHMIDT ET AL.: "Amino acids and peptides. 84. Synthesis of biologically active cyclopeptides. 24. Total synthesis of the biphenomycins. III. Synthesis of biphenomycin B" SYNTHESIS., Bd. 10, 1992, Seiten 1025-1030, THIEME VERLAG, STUTTGART., DE ISSN: 0039-7881 in der Anmeldung erwähnt</p> <p>---</p> <p>-/-</p>	1-22

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

- \* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem Internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenberung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- "P" Veröffentlichung, die vor dem Internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

Siehe Anhang Patentfamilie

- "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem Internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahelegend ist
- "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche

Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts

21. Oktober 2003

13/11/2003

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Hoepfner, W

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/06078

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>DATABASE CAPLUS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; Database accession no. 1987:637278 XP002258610 Zusammenfassung &amp; K. RAJAMOORTHI ET AL.: "Stereochemistry of the cyclic tripeptide antibiotic WS-43708A" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY., Bd. 52, Nr. 24, 1987, Seiten 5435-5437, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, DC., US ISSN: 0022-3263 in der Anmeldung erwähnt</p> <p>---</p>	1-22
A	<p>DATABASE CAPLUS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; Database accession no. 1986:84995 XP002258611 Zusammenfassung &amp; I. UCHIDA ET AL.: "Biphenomycins A and B, novel peptide antibiotics. II. Structural elucidation of biphenomycins A and B" JOURNAL OF ANTIBIOTICS., Bd. 38, Nr. 11, 1985, Seiten 1462-1468, JAPAN ANTIBIOTICS RESEARCH ASSOCIATION, TOKYO., JP ISSN: 0021-8820 in der Anmeldung erwähnt</p> <p>---</p>	1-22
A	<p>DATABASE CAPLUS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; Database accession no. 1985:167162 XP002258612 Zusammenfassung &amp; I. UTCHIDA ET AL.: "Structure of WS-43708A, a novel cyclic peptide antibiotic" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY., Bd. 50, Nr. 8, 1985, Seiten 1341-1342, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, DC., US ISSN: 0022-3263 in der Anmeldung erwähnt</p> <p>---</p>	1-22
A	<p>US 5 840 682 A (CLERC FRANCOIS-FREDERIC ET AL) 24. November 1998 (1998-11-24) Spalte 1, Formel (I) Spalte 5, Zeile 62 - Spalte 6, Zeile 9</p> <p>---</p>	1-22

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP 03/06078

## Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1.  Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich  

Obwohl der Anspruch 22 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers bezieht, wurde die Recherche auf der Basis der behaupteten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung durchgeführt.
2.  Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3.  Ansprüche Nr.  
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

## Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die Internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1.  Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser Internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2.  Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3.  Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser Internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4.  Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der Internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

### Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- Die Zahlung zusätzlicher Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

**PCT/EP 03/06078**

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5840682	A 24-11-1998	FR 2720066 A1	24-11-1995
		AT 178905 T	15-04-1999
		AU 2619595 A	18-12-1995
		DE 69509084 D1	20-05-1999
		DE 69509084 T2	12-08-1999
		DK 759934 T3	02-08-1999
		EP 0759934 A1	05-03-1997
		ES 2132671 T3	16-08-1999
		WO 9532218 A1	30-11-1995
		GR 3029950 T3	30-07-1999
		IL 113767 A	11-04-1999
		JP 10500424 T	13-01-1998
		ZA 9504026 A	06-03-1996